

METHOD RELATED TO A-C REPEAT Z-SEQUENCE UPSTREAM FROM ALDOSE REDUCTASE GENE

Publication number: JP2003180399 (A)	Also published as:
Publication date: 2003-07-02	EP1298223 (A2)
Inventor(s): FRYBURG DAVID ALBERT; KLOZE SOLOMON S; MILOS PATRICE M; OATES PETER J +	EP1298223 (A3)
Applicant(s): PFIZER PROD INC +	MXPA02009566 (A)
Classification:	CA2404723 (A1)
- International: A61K31/00; A61K31/50; A61K31/505; A61K38/28; A61K45/00; A61P3/10; C12N15/09; C12Q1/68; G01N33/15; G01N33/50; A61K31/00; A61K31/50; A61K31/505; A61K38/28; A61K45/00; A61P3/00; C12N15/09; C12Q1/68; G01N33/15; G01N33/50; (IPC1-7): A61K31/50; A61K31/505; A61K45/00; A61P3/10; C12N15/09; C12Q1/68; G01N33/15; G01N33/50	BR0203885 (A)
- European: A61K31/00; A61K38/28; C12Q1/68M6	
Application number: JP20020278779 20020925	
Priority number(s): US20010325927P 20010928	

Abstract of JP 2003180399 (A)

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a method related to an A-C repeat Z-sequence upstream from an aldose reductase gene. ; **SOLUTION:** This characterization method comprises determining the value of n of the (A-C)<SB>n</SB>repeat Z-sequence associated with each allele of the aldose reductase gene of a subject, and characterizing the subject as having the attribute of preferentially benefiting from the administration of an agent for prevention or treatment of a disease or pathological condition that is mediated by having at least one allele of the Z-sequence wherein the value of n is less than 24, with the proviso that the value of n of at least one allele of said subject is determined to be less than 24. The method of characterizing the subject corresponds to the polymorphic A-C repeat sequence located approximately 2.1 kb upstream from the aldose reductase gene. The method of prevention or treatment of the disease and the pathological condition is also provided. ; **COPYRIGHT:** (C)2003.JPO

Data supplied from the *espacenet* database — Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号
特開2003-180399
(P2003-180399A)

(43) 公開日 平成15年7月2日(2003.7.2)

(51) IntCl. ⁷	識別番号	F I	ページ数(参考)
C 1 2 Q 1/68	Z N A	C 1 2 Q 1/68	Z N A A 2 G 0 4 6
A 6 1 K 31/50		A 6 1 K 31/50	4 B 0 2 4
31/505		31/505	4 B 0 6 3
45/00		45/00	4 C 0 8 4
A 6 1 P 3/10		A 6 1 P 3/10	4 C 0 8 6
審査請求 有 請求項の数15 O L (全 23 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号 特願2002-278779(P2002-278779)

(22) 出願日 平成14年9月25日(2002.9.25)

(31) 優先権主張番号 60/325927

(32) 優先日 平成13年9月28日(2001.9.28)

(33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 39706/152

ファイザー・プロダクツ・インク
アメリカ合衆国コネチカット州グロトン市
イースタン・ポイント・ロード

(72) 発明者 デーヴィッド・アルバート・フライバーグ
アメリカ合衆国コネチカット州06340, グ
ロトン, イースタン・ポイント・ロード,
ファイザー・グローバル・リサーチ・アン
ド・ディベロプメント

(74) 代理人 100089705

弁理士 社本 一夫 (外5名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 アルドースレダクターゼ遺伝子上流のA-C反復Z配列に関する方法

(57) 【要約】

【課題】 アルドースレダクターゼ遺伝子上流のA-C反復Z配列に関する方法を提供する。

【解決手段】 本発明は、被験者のアルドースレダクターゼ遺伝子の各対立遺伝子と関連する(A-C)_n反復Z配列のnの値を決定し;そして前記被験者の少なくとも1つの対立遺伝子のnの値が、24未満であると決定されることを条件として、前記被験者を、nの値が24未満である前記Z配列の対立遺伝子を少なくとも1つ有することによって仲介される疾患または病理学的異常の予防または治療のための剤の投与から優先的に利益を受ける特性を有すると性質決定することを含む、性質決定法、ならびにアルドースレダクターゼ遺伝子のおよそ2.1 kb上流に位置する多型A-C反復配列に関連する、被験者の性質決定法、並びに疾患および病理学的異常の治療または予防法に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 被験者のアルドースレダクターゼ遺伝子の各対立遺伝子と関連する(A-C)_n反復配列のnの値を決定し;そして前記被験者の少なくとも1つの対立遺伝子のnの値が、24未満であると決定されることを条件として、前記被験者を、nの値が24未満である前記配列の対立遺伝子を少なくとも1つ有することによって仲介される疾患または病理学的異常の予防または治療のための剤の投与から優先的に利益を受ける特性を有すると性質決定することを含む、性質決定法。

【請求項2】 前記被験者が、nが24未満の前記配列の対立遺伝子を少なくとも1つ有することによって仲介される、疾患または病理学的異常を有する、請求項1の方法。

【請求項3】 被験者のアルドースレダクターゼ遺伝子の各対立遺伝子と関連する(A-C)_n反復配列のnの値を決定し;そして前記被験者の少なくとも1つの対立遺伝子のnの値が、24未満であると決定されることを条件として、前記被験者を、nの値が24未満である前記配列の対立遺伝子を少なくとも1つ有することによって仲介される疾患または病理学的異常を発展させる可能性がある特性を有すると性質決定することを含む、性質決定法。

【請求項4】 前記被験者が真性糖尿病を有する、請求項3の方法。

【請求項5】 真性糖尿病と関連する合併症の治療または予防法であって、被験者に、nの値が24未満である、アルドースレダクターゼ遺伝子と関連する(A-C)_n反復配列の対立遺伝子を少なくとも1つ有することによって仲介される疾患または病理学的異常の予防または治療のための剤を投与することを含む、前記被験者が、nが24未満の前記配列の対立遺伝子を少なくとも1つ有すると性質決定されている、前記方法。

【請求項6】 前記被験者が、真性糖尿病を有するとさらに性質決定される、請求項5の方法。

【請求項7】 さらに、前記被験者のどちらの対立遺伝子のnの値も、24未満であると決定されることを条件とする、請求項1または5の方法。

【請求項8】 前記被験者が、nが24未満の前記配列の対立遺伝子を2つ有し、そして前記疾患または病理学的異常が、nが24未満の対立遺伝子を2つ有することによって仲介される、請求項5の方法。

【請求項9】 前記剤が、インスリン、インスリン分泌刺激スルホニル尿素化合物、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤(GP I)、ヒグアナイド肝臓グルコース出力阻害剤、チアゾリジンジオン抗糖尿病剤、アルファグルコシダーゼ阻害剤、チロシンホスファターゼ-1B(PTP-1B)阻害剤、ジベアチジルベアチダーゼI V(DPPIV)阻害剤、グリコーゲンシンターゼキナーゼ3ベータ(GSK-3β)阻害剤、ベルオキシソー

ム増殖因子活性化受容体ガンマ(PPARγ)アゴニストおよびグルカゴン受容体アンタゴニストより選択される、請求項1または5の方法。

【請求項10】 前記剤が、選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)、3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル補酵素Aレダクターゼ阻害剤(スタチン)、γ-アミノ酪酸(GABA)アゴニスト、アンギオテンシン変換酵素(ACE)阻害剤、アンギオテンシン-1(A-11)受容体アンタゴニスト、ホスホジエステラーゼ5型(PDE-5)阻害剤およびポリオール経路阻害剤より選択される、請求項1または5の方法。

【請求項11】 前記剤が、ポリオール経路阻害剤である、請求項1または5の方法。

【請求項12】 前記被験者の性質決定が、情報記録媒体に、前記被験者の身元および前記特性を記録することを含む、請求項1または3の方法。

【請求項13】 前記疾患または病理学的異常が、真性糖尿病に関連する合併症である、本発明のいずれか1つの請求項の方法。

【請求項14】 前記被験者が哺乳動物である、本発明のいずれか1つの請求項の方法。

【請求項15】 前記被験者がヒトである、本発明のいずれか1つの請求項の方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、アルドースレダクターゼ遺伝子のおよそ2.1kb上流に位置する多型A-C反復配列に関連する、被験者の性質決定法、並びに疾患および病理学的異常の治療または予防法に関する。

【0002】

【従来の技術】酵素、アルドースレダクターゼは、グルコースおよびガラクトースなどの六炭糖の、ソルビトールおよびガラクトリトールなどの対応するポリオールへの還元を触媒するのに関与する。糖尿病ニューロパシー、糖尿病腎症および糖尿病網膜症などの特定の糖尿病合併症は、罹患組織の細胞におけるこうしたポリオールの集積と、またはアルドースレダクターゼ酵素を通じた代謝流と関連すると考えられる。

【0003】Shahら、J. Clin. Endocrinol. Metab., 82:2294-2298, 1997は、mRNAレベルによって測定すると、アルドースレダクターゼ遺伝子発現が、糖尿病腎症を伴うインスリン依存性糖尿病(IDDM)患者の末梢血単核細胞において、糖尿病腎症を伴わないIDDM患者におけるより、高いことを報告した。

【0004】Koら、Diabetes, 44(7):727-732, 1995は、アルドースレダクターゼ遺伝子の転写開始部位の2.1kb上流に位置する多型A-C反復配列を同定した。Koらは、21、22、23、24、25、26または27のA-C

反復を有する、反復配列の7つの対立遺伝子をさらに同定した。24のジヌクレオチド反復を有する対立遺伝子は、「Z対立遺伝子」と称される。Korらは、Z-2対立遺伝子（すなわち23のA-C反復を有する）が、インスリン非依存性糖尿病（NIDDM）の中国人患者における網膜症の早期発症と関連することを発見した。

【0005】Heesomら、Diabetes, 46(2):287-291, 1997は、IDDMの英国コーカソイド（Caucasian）患者において、腎症患者におけるZ-2対立遺伝子頻度の増加、およびZ/Z-2遺伝子型頻度の増加があったことを報告する。

【0006】Heesomら、J. Neurol. Neurosurg. & Psych, 64(2):213-216, (1998)は、腎症を伴わない患者に比較した際、腎症を伴う患者において、Z+2対立遺伝子頻度の減少およびZ/Z+2遺伝子型頻度の減少があったことを報告する。

【0007】Shahら、J. Clin. Endocrin. Metab., 83:2886-2891, 1998は、Z-12からZ+8の範囲のA-C反復配列の11の対立遺伝子を同定した。この1998年の論文は、糖尿病患者では、Z-2対立遺伝子を欠くものに比較して、Z-2対立遺伝子に関してヘテロ接合体またはホモ接合体であるものにおいて、アルドースレグクターゼメッセンジャーRNAレベルが、より高いことを見出した。

【0008】米国特許第6,074,822号は、細胞を試験して、ヒト糖尿病患者が異常なアルドースレグクターゼRNA発現表現型を有するかどうか決定する方法であって、患者から細胞を単離し、該細胞をグルコースに曝露し、そしてアルドースレグクターゼRNAのレベルを決定することによる、前記方法を開示する。該特許はまた、異常なアルドースレグクターゼRNA発現表現型を有する糖尿病患者の治療法であって、開示される方法にしたがって、患者の細胞を試験し、そして患者をアルドースレグクターゼ阻害剤で処置することによる、前記方法を開示する。

【0009】本発明の譲受人に譲渡された米国特許第4,939,140号は、アルドースレグクターゼ阻害剤、ゾホルレスタット、および真性糖尿病から発生する合併症におけるその使用を開示する。

【0010】

【課題を解決するための手段】本発明の1つの側面は：被験者のアルドースレグクターゼ遺伝子の各対立遺伝子と関連する（A-C）_n反復Z配列のnの値を決定し；そして前記被験者の少なくとも1つの対立遺伝子のnの値が、24未満であると決定されることを条件として、前記被験者を、nの値が24未満である前記Z配列の対立遺伝子を少なくとも1つ有することによって仲介され

る疾患または病理学的異常の治療または予防のための剤の投与から優先的に利益を受ける特性を有すると性質決定することを含む、性質決定法である。

【0011】本発明の別の側面は：被験者のアルドースレグクターゼ遺伝子の各対立遺伝子と関連する（A-C）_n反復Z配列のnの値を決定し；そして前記被験者の少なくとも1つの対立遺伝子のnの値が、24未満であると決定されることを条件として、前記被験者を、nの値が24未満である前記Z配列の対立遺伝子を少なくとも1つ有することによって仲介される疾患または病理学的異常を発展させる可能性がある特性を有すると性質決定することを含む、性質決定法である。

【0012】本発明のさらなる側面は、真性糖尿病と関連する合併症の治療または予防法であって、被験者に、nの値が24未満である、アルドースレグクターゼ遺伝子と関連する（A-C）_n反復Z配列の対立遺伝子を少なくとも1つ有することによって仲介される疾患または病理学的異常の治療または予防のための剤を投与することを含む、前記被験者が、nが24未満の前記Z配列の対立遺伝子を少なくとも1つ有すると性質決定されている、前記方法である。

【0013】本発明の好ましい態様において、前記被験者は、nが24未満の前記Z配列の対立遺伝子を少なくとも1つ有することによって仲介される、疾患または病理学的異常を有する。

【0014】本発明の別の好ましい態様において、前記疾患または病理学的異常は、真性糖尿病と関連する合併症である。より好ましい態様において、前記疾患または病理学的異常は、動脈硬化症、糖尿病心筋症、白内障、足の潰瘍、糖尿病大血管障害、糖尿病微小血管障害、糖尿病腎症、糖尿病網膜症および糖尿病ニューロパシーより選択される。さらにより好ましい態様において、前記疾患または病理学的異常は、糖尿病腎症、糖尿病網膜症および糖尿病ニューロパシーより選択され、好ましくは糖尿病ニューロパシーである。

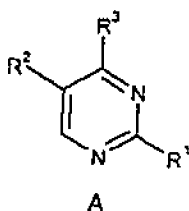
【0015】本発明のさらに好ましい態様において、前記被験者のどちらの対立遺伝子のnの値も、24未満であると決定される。本発明のさらなる好ましい態様において、前記剤は、インスリン、インスリン分泌刺激ホルモン尿素化合物、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤（GPI）、ビッグアナイド肝臓グルコース出力阻害剤、チアゾリジンジオン抗糖尿病剤、アルファグルコシダーゼ阻害剤、チロシンホスファターゼ-1B（PTP-1B）阻害剤、ジペプチジルペプチダーゼIV（DPP-IV）阻害剤、グリコーゲンシンターゼキナーゼ-3ベータ（GSK-3β）阻害剤、ベルオキシソーム増殖因子活性化受容体ガンマ（PPARγ）アゴニストおよびグルカゴン受容体アンタゴニストより選択される。本発明の別の好ましい態様において、前記剤は、選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI）、3-ヒドロキシ

ー3-メチルグルタリル補酵素Aレダクターゼ阻害剤（スタチン）、γ-アミノ酪酸（GABA）アゴニスト、アンギオテンシン変換酵素（ACE）阻害剤、アンギオテンシンⅡ（A-Ⅱ）受容体アンタゴニスト、ホスホジエステラーゼ5型（PDE-5）阻害剤、ポリオール経路阻害剤、ソルビトールデヒドロゲナーゼ阻害剤（SDI）、アルドースレダクターゼ阻害剤（ARI）より選択される。より好ましい態様において、前記剤は、ポリオール経路阻害剤である。さらに好ましい態様において、前記ポリオール経路阻害剤は、アルドースレダクターゼ阻害剤およびソルビトールデヒドロゲナーゼ阻害剤より選択される。

【0016】前記ポリオール経路阻害剤がソルビトールデヒドロゲナーゼ阻害剤である本発明の態様に関しては、前記ソルビトールデヒドロゲナーゼ阻害剤は、好ましくは、式A

【0017】

【化1】

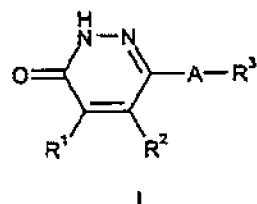


式中、R¹、R²、およびR³は、国際特許出願公報第WO 00/59510号に記載されるとおりであるの化合物、そのプロドラッグ、またはその薬学的に許容しうる塩である。

【0018】前記ポリオール経路阻害剤がアルドースレダクターゼ阻害剤である本発明の態様に関しては、前記アルドースレダクターゼ阻害剤は、リンドルレスタット（lindolrestat）、フィグレスタット、エパルレスタット、ゼナレスタット、ポナルレスタット（ponalrestat）、トルレスタット、ゾボルレスタットおよび式I

【0019】

【化2】



の化合物、または前記アルドースレダクターゼ阻害剤のプロドラッグ、あるいは前記アルドースレダクターゼ阻害剤または前記プロドラッグの薬学的に許容しうる塩であり、式中：AはS、SOまたはSO₂であり；R¹およびR²は、各々独立に、水素またはメチルであり；R³はHet¹、-CHR⁴Het¹またはNR⁶R⁷であり；R⁴

は水素または（C₁-C₃）アルキルであり；R⁶は（C₁-C₆）アルキル、アリールまたはHet²であり；R⁷はHet³であり；Het¹はビリジル、ビリミジル、ピラジニル、ピリダジニル、キノリル、イソキノリル、キナゾリル、キノキサリル、フタラジニル、シノリニル、ナフチリジニル、アテリジニル、ピラジノピラジニル、ピラジノピリダジニル、ビリミドピリダジニル、ビリミドビリミジル、ビリドビリミジル、ビリドピラジニル、ビリドピリダジニル、ヒロリル、フラニル、チエニル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、インドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾキサゾリル、ベンゾチアゾリル、インダゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ヒロロビリジル、フロロビリジル、チエノビリジル、イミダゾロビリジル、オキサゾロビリジル、チアゾロビリジル、ピラゾロビリジル、イソオキサゾロビリジル、イソチアゾロビリジル、ヒロロビリミジル、フロロビリミジル、チエノビリミジル、イミダゾロビリミジル、オキサゾロビリミジル、チアゾロビリミジル、ピラゾロビリミジル、イソオキサゾロビリミジル、イソチアゾロビリミジル、ヒロロピラジニル、フロピラジニル、チエノピラジニル、イミダゾロピラジニル、オキサゾロピラジニル、チアゾロピラジニル、ピラゾロピラジニル、イソオキサゾロピラジニル、イソチアゾロピラジニル、ヒロロピリダジニル、フロピリダジニル、チエノピリダジニル、イミダゾロピリダジニル、オキサゾロピリダジニル、チアゾロピリダジニル、ピラゾロピリダジニル、イソオキサゾロピリダジニルまたはイソチアゾロピリダジニルであり；Het¹は、所望により、ハロ、ホルミル、（C₁-C₆）アルコキシカルボニル、（C₁-C₆）アルケニルオキシカルボニル、（C₁-C₄）アルコキシ-（C₁-C₄）アルキル、C（OH）R¹²R¹³、（C₁-C₄）アルキルカルボニルアミド、（C₃-C₇）シクロアルキルカルボニルアミド、フェニルカルボニルアミド、ベンジル、フェニル、ナフチル、イミダゾリル、ビリジル、トリアゾリル、ベンゾイミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、チエニル、ベンゾチアゾリル、ヒロリル、ピラゾリル、キノリル、イソキノリル、ベンゾキサゾリル、ピリダジニル、ビリジルオキシ、ビリジルスルホニル、フラニル、フェノキシ、チオフェノキシ、（C₁-C₄）アルキルスルフェニル、（C₁-C₄）アルキルスルホニル、（C₃-C₇）シクロアルキル、所望により3つまでのフルオロで置換された（C₁-C₆）アルキル、または所望により5つまでのフルオロで置換された（C₁-C₄）アルコキシより各々独立に選択される、総数4までの置換基で置換され；Het¹に関する置換基の定義中の前記ベン

ジル、フェニル、ナフチル、イミダゾリル、ビリジル、
 トリアゾリル、ベンゾイミダゾリル、オキサゾリル、イ
 ソオキサゾリル、チアゾリル、オキサジアゾリル、チア
 ジアゾリル、テトラゾリル、チエニル、ベンゾチアゾリ
 ル、ピロリル、ピラゾリル、キノリル、イソキノリル、
 ベンゾキサゾリル、ビリダジニル、ビリジルオキシ、ビ
 リジルスルホニル、フラニル、フェノキシ、チオフエノ
 キシは、所望により、ヒドロキシ、ハロ、ヒドロキシ-
 (C_1-C_4) アルキル、(C_1-C_4) アルコキシ- (C_1-C_4)
 アルキル、(C_1-C_6) アルキルスルフェニル、(C_1-C_6)
 アルキルスルホニル、所望により5つまでのフルオロで
 置換された (C_1-C_6) アルキル、および所望により5
 つまでのフルオロで置換された (C_1-C_4) アルコキシ
 より独立に選択される、3つまでの置換基で置換され；
 $He t^1$ に関する置換基の定義中の前記イミダゾリル、
 オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリルおよびピ
 ラゾリルは、所望により、ヒドロキシ、ハロ、(C_1-C_4)
 アルキル、ヒドロキシ- (C_1-C_4) アルキル、
 (C_1-C_4) アルコキシ- (C_1-C_4) アルキル、所望
 により、フェニル部分において、1つのC1、Br、O
 Me、Meまたは SO_2 -フェニルで置換された (C_1-C_4)
 アルキル-フェニルより独立に選択される、2つ
 までの置換基で置換され、ここで、前記 SO_2 -フェニ
 ルは、所望により、フェニル部分において、1つのC
 1、Br、OMe、Me、所望により5つまでのフルオ
 ロで置換された (C_1-C_4) アルキル、または所望によ
 り3つまでのフルオロで置換された (C_1-C_4) アルコ
 キシで置換される； R^{12} および R^{13} は、各々独立に、水
 素または (C_1-C_4) アルキルであり； $He t^2$ および
 $He t^3$ は、各々独立に、イミダゾリル、ビリジル、ト
 リアゾリル、ベンゾイミダゾリル、オキサゾリル、イソ
 オキサゾリル、チアゾリル、オキサジアゾリル、チアジ
 アゾリル、テトラゾリル、チエニル、ベンゾチアゾリ
 ル、ピロリル、ピラゾリル、キノリル、イソキノリル、
 ベンゾキサゾリル、ビリダジニル、ビリジルオキシ、ビ
 リジルスルホニル、フラニル、フェノキシ、チオフエノ
 キシであり； $He t^2$ および $He t^3$ は、ハロ、ホルミ
 ル、(C_1-C_6) アルコキシカルボニル、(C_1-C_6)
 アルキレニルオキシカルボニル、(C_1-C_4) アルコキ
 シ- (C_1-C_4) アルキル、 $C(OH)R^{18}R^{19}$ 、(C_1-C_4)
 アルキルカルボニルアミド、(C_3-C_7) シクロ
 アルキルカルボニルアミド、フェニルカルボニルアミ
 ド、フェニル、ナフチル、イミダゾリル、ビリジル、ト
 リアゾリル、ベンゾイミダゾリル、オキサゾリル、イソ
 オキサゾリル、チアゾリル、オキサジアゾリル、チアジ
 アゾリル、テトラゾリル、チエニル、ベンゾチアゾリ
 ル、ピロリル、ピラゾリル、キノリル、イソキノリル、
 ベンゾキサゾリル、ビリダジニル、ビリジルオキシ、ビ
 リジルスルホニル、フラニル、フェノキシ、チオフエノ

キシ、(C_1-C_4) アルキルスルフェニル、(C_1-C_4)
 アルキルスルホニル、(C_3-C_7) シクロアルキ
 ル、所望により3つまでのフルオロで置換された (C_1-C_4)
 アルキル、または所望により5つまでのフルオ
 ロで置換された (C_1-C_4) アルコキシより、各々独立
 に選択される、総数4までの置換基で、各々独立に所望
 により置換され； $He t^2$ および $He t^3$ に関する置換基
 の定義中の前記フェニル、ナフチル、イミダゾリル、ビ
 リジル、トリアゾリル、ベンゾイミダゾリル、オキサゾ
 リル、イソオキサゾリル、チアゾリル、オキサジアゾリ
 ル、チアジアゾリル、テトラゾリル、チエニル、ベンゾ
 チアゾリル、ピロリル、ピラゾリル、キノリル、イソキ
 ノリル、ベンゾキサゾリル、ビリダジニル、ビリジルオ
 キシ、ビリジルスルホニル、フラニル、フェノキシ、チ
 オフェノキシは、所望により、ヒドロキシ、ハロ、ヒド
 ロキシ- (C_1-C_4) アルキル、(C_1-C_4) アルコキ
 シ- (C_1-C_4) アルキル、所望により5つまでのフル
 オロで置換された (C_1-C_4) アルキル、および所望に
 より5つまでのフルオロで置換された (C_1-C_4) アル
 コキシより独立に選択される、3つまでの置換基で置換
 され； $He t^2$ および $He t^3$ に関する置換基の定義中の
 前記イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、
 チアゾリルおよびピラゾリルは、所望により、ヒドロキ
 シ、ハロ、ヒドロキシ- (C_1-C_4) アルキル、(C_1-C_4)
 アルコキシ- (C_1-C_4) アルキル、所望により5つまでのフル
 オロで置換された (C_1-C_4) アルキル、および所望によ
 り3つまでのフルオロで置換された (C_1-C_4) アルコ
 キシより独立に選択される、2つま
 での置換基で置換され；そして R^{18} および R^{19} は、各々
 独立に、水素または (C_1-C_4) アルキルである；但
 し、 R^9 が NR^6R^7 である場合、Aは SO_2 である。より
 好ましい態様において、前記アルドースレダクターゼ阻
 害剤は、ゾボルレスタット、式Iの化合物、そのプロド
 ラッグまたはその薬学的に許容しうる塩である。さら
 により好ましい態様において、前記アルドースレダクター
 ゼ阻害剤は、ゾボルレスタット、そのプロドドラッグ、ま
 たはその薬学的に許容しうる塩である。別のさらに好ま
 しい態様において、前記アルドースレダクターゼ阻害剤
 は：6-(ベンゾフラン-2-スルホニル)-2H-ビ
 リダジン-3-オン；6-(5,7-ジクロロ-ベンゾ
 フラン-2-スルホニル)-2H-ビリダジン-3-オ
 ン；6-(5-クロロ-ベンゾフラン-2-スルホニ
 ル)-2H-ビリダジン-3-オン；6-(3-メチル
 -ベンゾフラン-2-スルホニル)-2H-ビリダジ
 ン-3-オン；6-(5-トリフルオロメチル-3-メチ
 ル-ベンゾフラン-2-スルホニル)-2H-ビリダジ
 ン-3-オン；6-(5-フルオロ-3-メチル-ベン
 ゾフラン-2-スルホニル)-2H-ビリダジン-3-
 オン；6-(5-クロロ-3-メチル-ベンゾチオフ
 ン-2-スルホニル)-2H-ビリダジン-3-オン；

6-(5-クロロ-3-メチル-ベンゾフラン-2-スルホニル)-2H-ピリダジン-3-オン; 6-ベンゾチオフェン-2-スルホニル)-2H-ピリダジン-3-オン; 6-(3-[4-フルオロフェニル]-ベンゾフラン-2-スルホニル)-2H-ピリダジン-3-オン; 6-(5-クロロ-3-エチル-ベンゾフラン-2-スルホニル)-2H-ピリダジン-3-オン; 6-(5-クロロ-3-フェニル-2-スルホニル)-2H-ピリダジン-3-オン; および 6-(5-メチル-ベンゾフラン-2-スルホニル)-2H-ピリダジン-3-オン、そのプロドラッグ、またはその薬学的に許容しうる塩より選択される。

【0020】本発明のさらなる好ましい態様において、前記被験者は哺乳動物であり、好ましくはヒトである。本発明の性質決定側面の1つの好ましい態様において、前記被験者の性質決定は、情報記録媒体に、前記被験者の身元 (identity) および前記特性を記録することを含み、好ましくは、記録媒体は、磁気媒体、光学媒体および紙媒体より選択される。

【0021】用語「Z配列」は、アルドースレグクターゼ遺伝子の転写開始部位のおよそ2.1 kb上流に位置する、多型A-C反復配列を指す。用語「糖尿病」は、本明細書において、真性糖尿病を指す(すなわち尿崩症を含まない)。該用語は、インスリン依存性糖尿病 (IDDM) としても知られるI型糖尿病、およびインスリン非依存性糖尿病 (NIDDM) としても知られるII型糖尿病を含むと意味される。

【0022】A-C反復数が24未満のZ配列(すなわち「短Z配列」)を有することによって仲介される疾患または病理学的異常は、本明細書の目的のため:(a) 短Z配列に、直接、偶然の関係を有する、疾患または異常;(b) 短Z配列に、間接的に、偶然の関係を有する、疾患または異常;および(c) 疾患または病理学的異常および短Z配列の間に、直接または間接的に、偶然の関係がないが、短Z配列の存在が、こうした疾患または異常を示す、疾患または異常を含むと定義する。直接の偶然の関係には、短配列自体によって、または1以上の他の要因と組み合わせて、直接引き起こされる異常または疾患が含まれる。間接的な偶然の関係には、短配列自体によって、または1以上の他の要因と組み合わせて引き起こされる、1以上の影響であって、異常(類)または疾患(類)を直接引き起こさないが、究極的に該異常(類)または疾患(類)を生じる、1以上の異常、事象または出来事を引き起こす、前記影響が含まれる。

【0023】表現「薬学的に許容しうる塩」は、適切な場合、薬学的に許容しうる酸付加塩および薬学的に許容しうるカチオン塩両方を含む。表現「薬学的に許容しうるカチオン塩」には、限定されるわけではないが、アルカリ金属塩(例えばナトリウムおよびカリウム)、アルカリ土類金属塩(例えばカルシウムおよびマグネシウ

ム)、アルミニウム塩、アンモニウム塩、およびベンザチン(N, N'-ジベンジルエチレンジアミン)、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン(N-メチルグルカミン)、ベネタミン(N-ベンジルフェネチルアミン)、ジエチルアミン、ピペラジン、トロメタミン(2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-1, 3-プロパンジオール)およびプロカインなどの有機アミンとの塩などの塩が含まれると意図される。表現「薬学的に許容しうる酸付加塩」には、限定されるわけではないが、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硫酸水素、リン酸、リン酸水素、リン酸二水素、酢酸、コハク酸、クエン酸、メタンスルホン酸(メシレート)およびp-トルエンスルホン酸(トシレート)塩などの塩が含まれると意図される。特に好ましい塩は、ナトリウム塩である。句「そのプロドラッグまたはその薬学的に許容しうる塩」または実質的に同様の句を含む、本明細書に現れる化合物の説明は、適用可能な化合物の薬学的に許容しうる塩と共に、こうしたプロドラッグの薬学的に許容しうる塩、両方が含まれると意味される。

【0024】表現「プロドラッグ」は、投与後、いくつかの化学的または生理学的過程を介して、in vivoで薬剤を放出する、薬剤前駆体である化合物を指す(例えば、生理学的pHにされると、または酵素作用を通じて、プロドラッグは、望ましい薬剤型に変換される)。

【0025】

【発明の実施の形態】Grahamら, J. Biol. Chem., 266:6872-6877, 1991に報告されるように、アルドースレグクターゼ遺伝子は、染色体7の7q35領域に、およそ18 kbに渡って広がり、そしてポリ(A)テールを除き、1, 384ヌクレオチドのmRNAに転写される。本発明の方法のため、被験者の遺伝子型を性質決定するのに用いられる多型A-C反復領域は、アルドースレグクターゼ遺伝子の転写開始部位の2.1 kb上流に位置する。

【0026】A-C反復数が18から28ジヌクレオチドの間の範囲である、A-C反復領域の11の対立遺伝子が同定されてきている(Shahら, J. Clin. Endocr. Metab., 83:2886-2891, 1998を参照されたい)。本発明の方法のための被験者の遺伝子型決定は、全血から単離したゲノムDNAを用いて行うことが可能である。反復配列領域は、Shahら, J. Clin. Endocr. Metab., 83:2886-2891, 1998に記載されるセンスおよびアンチセンスプライマーを用いたポリメラーゼ連鎖反応(PCR)技術によって、増幅する。増幅領域は、24ジヌクレオチドA-C反復を有する対立遺伝子では、長さ138 bpである。138 bp領域の配列は、Koら, Diabetes, 44(7):727-732, 1995の図

2に見られる。PCR産物は、ポリアクリルアミド上の電気泳動によって、分離可能である。

【0027】本発明は、 n の値が24未満である、アルドースレダクターゼ遺伝子と関連する(A-C)反復Z配列の対立遺伝子を少なくとも1つ有することによって仲介される疾患または病理学的異常に関連する、性質決定法および治療または予防法を含む。こうした疾患または異常を同定する方法は、当業者に公知である。例えば、Koら、*Diabetes*, 44(7):727-732, 1995は、網膜症を伴う糖尿病患者群の遺伝子型を、網膜症を伴わない糖尿病患者群の遺伝子型に対して比較し、それにより、 n が24未満のZ配列を有することによって仲介される糖尿病網膜症を発見した研究を記載する。同様に、Heesomら、*Diabetes*, 46(2):287-291, 1997は、同様の方法を用いて、糖尿病腎症が、 n が24未満のZ配列を有することによって仲介されることを発見したことを記載する。当業者には、KoおよびHeesomに記載されるものと同様の方法を使用して、 n の値が24未満である、アルドースレダクターゼ遺伝子と関連する(A-C)反復Z配列の少なくとも1つの対立遺伝子を有することによって仲介される、他の疾患または異常を同定可能であることが明らかであろう。

【0028】本発明の1つの態様において、 n の値が24未満である、アルドースレダクターゼ遺伝子と関連する(A-C)反復Z配列の対立遺伝子を少なくとも1つ有することによって仲介される疾患または異常は、糖尿病と関連する合併症である。こうした合併症には、動脈硬化症、糖尿病心筋症、白内障、足の潰瘍、糖尿病大血管障害、糖尿病微血管障害、糖尿病腎症、糖尿病網膜症および糖尿病ニューロパシーが含まれる。このリストは、包括的であることを意図しない。 n が24未満であるアルドースレダクターゼ関連Z配列の対立遺伝子を少なくとも1つ有することによって仲介される、糖尿病と関連する他の合併症は、当業者に明らかであろうし、そして本発明の範囲内に含まれる。

【0029】本発明の別の態様において、性質決定法および治療または予防法は、 n の値が24未満である前記Z配列の対立遺伝子を少なくとも1つ有することによって仲介される疾患または病理学的異常の予防または治療のための剤(本明細書において、以後、「剤(類)」と称する可能性がある)の投与に関する。こうした剤は、本開示に照らし、当業者に知られるであろうし、または、当該技術分野に知られる方法によって、容易に同定可能である。例えば、ポリオール経路を阻害する剤は、糖尿病関連網膜症(Robinsonら、*Ophthalmol. Vis. Sci.*, 30:2285-2292, 1989)、白内障(Dvornikら、*Science*, 182:1146-1148, 1973)およびニューロパシー(Greenら、*N.*

eurolgy, 53:580-591, 1999)を防ぐかまたは抑制することが見出されている。

【0030】他の剤には、グルコースレベルを低下させるかまたは制御するのに有効なものが含まれる。血液グルコースレベルの調節は、糖尿病に関連する特定の異常の発症および進行を遅延させることが可能であると、研究が示している(*N. Engl. J. Med.*, 329:977-986, 1993)。いかなる特定の理論または機構に拘束されることも望ましくないが、高血糖条件下では、ポリオール、ソルビトールは、ポリオール経路の産物として集積する可能性があることが提唱されている。ソルビトールの集積と関連するのは、NADPH、ミオイノシトール、 Na^+/K^+ 依存性ATPアーゼの減少およびNADH/NAD⁺の増加である。ソルビトールの集積、並びにNADPH、ミオイノシトールおよび Na^+/K^+ 依存性ATPアーゼの枯渇は、糖尿病と関連する異常を導く。Winegrad, *Diabetes*, 36:396-406, 1987; Williamsonら、*Diabetes*, 42:801-813, 1993。

【0031】剤は、インスリン、インスリン分泌刺激スルホニル尿素化合物、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤(GPI)、ビッグアニド肝臓グルコース出力阻害剤、チアゾリジンジオン抗糖尿病剤、アルファグルコシダーゼ阻害剤、チロシンホスファターゼ-1B(PTP-1B)阻害剤、ジペプチジルペプチダーゼIV(DPP-IV)阻害剤、グリコーゲンシンターゼキナーゼ-3ベータ(GSK-3 β)阻害剤、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体ガンマ(PPAR γ)アゴニスト、グルカゴン受容体アンタゴニスト、選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI類)、3-ヒドロキシ-3-メチルグルタルイル補酵素Aレダクターゼ阻害剤(スタチン類)、 γ -アミノ酪酸(GABA)アゴニスト、アンギオテンシン変換酵素(ACE)阻害剤、アンギオテンシン-II(A-II)受容体アンタゴニスト、ホスホジエステラーゼ5型(PDE-5)阻害剤、ポリオール経路阻害剤、ソルビトールデヒドロゲナーゼ阻害剤(SDI)およびアルドースレダクターゼ阻害剤(ARI)を含んでもよい。

【0032】剤は、いかなるチロシンホスファターゼ-1B(PTP-1B)阻害剤を含んでもよい。用語、チロシンホスファターゼ-1B阻害剤は、酵素、チロシンホスファターゼ-1Bを阻害するいかなる剤も指す。PTP-1Bは、インスリンが血糖レベルを減少させる能力を阻害すると考えられる。

【0033】典型的なPTP-1B阻害剤。こうした阻害剤を同定するアッセイ、並びに好ましい投与量および投与法は、以下の米国特許、国際特許出願公報および他の刊行物(すべて本明細書に援用される)に開示される: US 6,251,936、US 6,221,90

2, US 6,057,316, US 6,001,867, US 5,753,687, WO 01/46203, WO 01/46204, WO 01/46206, WO 01/17516, WO 00/53583, WO 99/58518, WO 99/61435, WO 99/58521, WO 99/58522, WO 99/58514, WO 99/58520, WO 99/58519, WO 99/58511, WO 99/61410, WO 99/15529, Malamas, MSら, J. Med. Chem., 43:995-1010, 2000, Bleasdale, JEら, Biochemistry, 40:5642-5654, 2001, Wrobel, J.ら, J. Med. Chem., 42:3199-3202, 1999, Malamas, MSら, J. Med. Chem., 43(7):1293-1310, 2000, Wangら, Med. Chem. Lett., 8 No. 4, 345-350, 1998, Taylorら, Bioorg. Med. Chem., 6, No. 9, 1457-1468, 1998, Andersenら, J. Biol. Chem., 275, No. 10, 7101-7108, 2000, Iversenら, J. Biol. Chem., 275, No. 14, 10300-10307, 2000, Wrobelら, Bioorg. & Med. Chem. Lett., 10, 1535-1538, 2000およびKees, J. Med. Chem., 39, 3920-3928, 1996.

【0034】剤は、いかなるグルカゴン受容体アンタゴニストも含んでもよい。用語、グルカゴン受容体アンタゴニストは、グルカゴン受容体と拮抗し、こうして、グルカゴン受容体にグルカゴンが結合することによって誘導されるグルコースの放出を阻害するいかなる剤も指す。こうした拮抗は、当業者に知られるアッセイにしたがって、当業者によって、容易に測定される。

【0035】典型的なグルカゴン受容体アンタゴニスト、こうしたアンタゴニストを同定するアッセイ、並びに好ましい投薬量および投与法は、以下の米国特許、国際特許出願公報および他の刊行物（すべて本明細書に援用される）に開示される：US 6,218,431, US 5,138,090, WO 98/04528, WO 99/01423, WO 00/39088, WO 00/69810, WO 98/21957, WO 98/22109, WO 98/22108, WO 97/16442, Livingstonら, Diabetes 1999, 48 Suppl. 1, 0862, Madsenら, Journal of Medicinal Chemistry 1998,

41,5150-5157, de Laszlo, S.E.ら, Biorganic & Medicinal Chemistry Letters 1999, 9, 641-646, Chang, L.L.ら, Biorganic & Medicinal Chemistry Letters 2001, 11, 2549-2553, Cascieri, M.A.ら, Journal of Biological Chemistry 1999, 274, 8694-8697, Ling, A.ら, Journal of Medicinal Chemistry 2001, 44, 3141-3149およびGuillon, J.ら, European Journal of Medicinal Chemistry 1998, 33, 293-308.

【0036】剤は、いかなるグリコーゲンシンターゼキナーゼ-3ベータ(GSK-3 β)アンタゴニストを含んでもよい。典型的なGSK-3 β アンタゴニスト、こうしたアンタゴニストを同定するアッセイ、並びに好ましい投薬量および投与法は、以下の米国特許、国際特許出願公報および他の刊行物（すべて本明細書に援用される）に開示される：US 6,057,286, WO 01/56567, WO 01/09106, WO 01/49709, WO 01/44246, WO 01/44206, WO 01/42224, WO 00/21927, WO 00/38675, WO 99/65897, WO 98/16528, Coghlan, M.P.ら, Chemistry and Biology 2000, 7, 793-803, Smith, D.G.ら, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2001, 11, 635-639, Cross, D.A.E.ら, Journal of Neurochemistry 2001, 77, 94-102, Lochhead, P.A.ら, Diabetes 2001, 50, 1-10.

【0037】本発明のための剤は、アルファ-グルコシダーゼ阻害剤を含んでもよい。本発明の剤として、いかなるアルファ-グルコシダーゼ阻害剤を用いてもよい。典型的なアルファ-グルコシダーゼ阻害剤には、アカルボース（アレコース（登録商標）としても知られる）およびミグリトール（グリセツトTMとしても知られる）；およびこれらのアルファ-グルコシダーゼ阻害剤の類似体(analog)、誘導体、プロドラッグおよび薬学的に許容しうる塩が含まれる。

【0038】剤は、インスリン分泌を刺激するスルホニル尿素化合物を含んでもよい。本発明の剤として、いかなるインスリン分泌刺激スルホニル尿素化合物を用いてもよい。典型的なインスリン分泌刺激スルホニル尿素化合物には、グルコトロール（登録商標）およびグルコト

ロールXL (登録商標) としても知られるグリビッド、グリメヒリド (アマリール (登録商標) としても知られる)、グリブリドおよびクロルプロバミド (ダイヤビニーズ (登録商標) としても知られる) ; 並びにその類似体、誘導体、プロドラッグおよび薬学的に許容しうる塩が含まれる。好ましいインスリン分泌刺激スルホニル尿素化合物は、グリビッドである。

【0039】 剤は、ヒグアナイド肝臓グルコース出力阻害剤を含んでもよい。本発明を実施する際の剤として、いかなるヒグアナイド肝臓グルコース出力阻害剤を用いてもよい。典型的なヒグアナイドは、グルコファージ (登録商標) としても知られる、メトホルミンである。

【0040】 剤は、チアゾリジンジオンおよび非チアゾリジンジオン剤を含む、PPAR γ アゴニストを含んでもよい。PPAR γ アゴニストは、脂肪組織、骨格筋、および肝臓などの、インスリン作用に重要な組織において、インスリン感受性を増加させる。

【0041】 本発明を実施する際の剤として、いかなるPPAR γ アゴニストを用いてもよい。典型的なPPAR γ アゴニストには、以下の米国特許: US 4, 340, 605; US 4, 342, 771; US 4, 367, 234; US 4, 617, 312; US 4, 687, 777およびUS 4, 703, 052に記載されるもの; 並びにその類似体、誘導体、プロドラッグおよび薬学的に許容しうる塩が含まれる。好ましいPPAR γ アゴニストには、ダグルリタゾン (darglitazone)、シグリタゾン、エングリタゾン (englitazone)、アクトス (登録商標) としても知られるヒオグリタゾン、およびアバンディア (登録商標) としても知られるロシグリタゾン、およびBRレー49653が含まれる。PPAR γ アゴニストは、平均的な被験者に対して、チアゾリジンジオン抗糖尿病剤および投与経路に応じて、好ましくは、単回または分割用量で、約0.1mg/日から約100mg/日、好ましくは、約0.1mg/日から約50mg/日の範囲の量で投与する。しかし、治療する被験者の状態に応じて、投薬量のある程度の変動が、必然的に生じるであろう。いかなる場合でも、投薬に責任がある個人が、個々の被験者に対する適切な用量を決定するであろう。

【0042】 剤は、いかなるジペプチジルペプチダーゼIV (DPP IV) 阻害剤を含んでもよい。用語、DPP IV阻害剤は、酵素、ジペプチジルペプチダーゼを阻害するいかなる剤も指す。こうした阻害は、国際特許出願公報第WO 98/19998に開示されるものなどのアッセイにしたがって、当業者によって、容易に測定される。

【0043】 典型的なDPP IV阻害剤には、米国特許第US 6, 124, 305号、第US 6, 110, 949号および第US 6, 124, 305号、国際特許出願公報第WO 01/34594号、第WO

99/61431号、第WO98/19998号、第WO 97/40832号および第WO 95/15309号、並びにKJL Augustynsら、32 Eur. J. Med. Chem. 301-309 (1997) に開示されるもの; 並びにその類似体、誘導体、プロドラッグおよび薬学的に許容しうる塩が含まれる。

【0044】 好ましい投薬量、および投与法は、WO 01/34594およびWO 98/19998に提供されるものにしたがう。治療する被験者の状態に応じて、投薬量のある程度の変動が、必然的に生じる可能性がある。いかなる場合でも、投薬に責任がある個人が、個々の被験者に対する適切な用量を決定するであろう。

【0045】 剤はまた、いかなる選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (SSRI) も含んでもよい。用語、選択的セロトニン再取り込み阻害剤は、求心性ニューロンによるセロトニンの再取り込みを阻害する剤を指す。こうした阻害は、US 4, 536, 518および次の段落に引用する他の米国特許に開示されるものなどの標準的なアッセイにしたがって、当業者により、容易に測定される。

【0046】 本発明にしたがって使用可能な好ましいSSRIには、米国特許第3, 912, 743号に記載されるように調製可能なフェモксеチン (femoxetine) ; 米国特許第4, 314, 081号に記載されるように調製可能なフルオキセチン; 米国特許第4, 085, 225号に記載されるように調製可能なフルボキサミン; 米国特許第4, 064, 255号に記載されるように調製可能なインダルピン (indalpine) ; 米国特許第4, 109, 088号に記載されるように調製可能なインデロキサジン; 米国特許第4, 478, 836号に記載されるように調製可能なミルナシプラン; 米国特許第3, 912, 743号または米国特許第4, 007, 196号に記載されるように調製可能なパロキセチン; 米国特許第4, 536, 518号に記載されるように調製可能なセルトラリン; 米国特許第4, 929, 629号に記載されるように調製可能なシブトラミン; および米国特許第3, 928, 369号に記載されるように調製可能なジメルジン (zimeidine) が含まれる。フルオキセチンはまた、プロザック (登録商標) としても知られる。ゾロフト (登録商標) としても知られる塩酸セルトラリンは、U. S. 4, 536, 518に示されるように調製可能である。シブトラミンはまた、メリディア (登録商標) としても知られる。剤として使用可能なSSRIには、上記のSSRIの類似体、誘導体、プロドラッグおよび薬学的に許容しうる塩が含まれる。

【0047】 SSRIは、平均的な被験者に対して、SSRIおよび投与経路に応じて、好ましくは、単回または分割用量で、約0.01mg/kg/日から約500

mg/kg/日、好ましくは、1日あたり約10mgから約300mgの範囲の量で投与する。しかし、治療する被験者の状態に応じて、投与量のある程度の変動が、必然的に生じるであろう。いかなる場合でも、投与に責任がある個人が、個々の被験者に対する適切な用量を決定するであろう。

【0048】剤はさらに、いかなる3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル補酵素A (HMG-CoA) レダクターゼ阻害剤 (スタチン) を含んでもよい。用語、3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル補酵素A (HMG-CoA) レダクターゼ阻害剤は、酵素、3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル補酵素A (HMG-CoA) レダクターゼを阻害する薬学的剤を指す。この酵素は、コレステロール生合成の1つの段階である、HMG-CoAのメバロネートへの変換に関与する。こうした阻害は、当業者に公知の標準的なアッセイにしたがって、容易に測定される。

【0049】本発明にしたがって使用可能な好ましいスタチンには、米国特許第4,681,893号に開示されるアトルバスタチン、米国特許第5,273,995号に開示されるアトルバスタチンカルシウム、U.S.

5,502,199に開示されるセリバスタチン、欧州特許出願公報第738,510 A2号に開示されるダルバスタチン (dalvastatin)、欧州特許出願公報第363,934 A1号に開示されるフルインドスタチン (fluindostatin)、U.S. 4,739,073に開示されるフルバスタチン、U.S. 4,231,938に開示されるロバスタチン、U.S. 3,983,140に開示されるメバスタチン、U.S. 4,346,227に開示されるブラバスタチン、U.S. 4,444,784に開示されるシンバスタチン、並びにU.S. 4,448,784およびU.S. 4,450,171に開示されるベロスタチン (velostatin) が含まれる。特に好ましい3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル補酵素Aレダクターゼ阻害剤には、アトルバスタチン、リビートル (登録商標) としても知られるアトルバスタチンカルシウム、メバコール (登録商標) としても知られるロバスタチン、ブラバコール (登録商標) としても知られるブラバスタチン、およびゾコール (登録商標) としても知られるシンバスタチン；並びにその類似体、誘導体、プロドラッグおよび薬学的に許容しうる塩が含まれる。

【0050】スタチンは、平均的な患者に対して、スタチンおよび投与経路に応じて、好ましくは、単回または分割用量で、約0.1mg/kgから約1000mg/kg/日、好ましくは、約1mg/kg/日から約200mg/kg/日の範囲の量で投与する。しかし、治療する被験者の状態に応じて、投与量のある程度の変動が、必然的に生じるであろう。いかなる場合でも、投与

に責任がある個人が、個々の被験者に対する適切な用量を決定するであろう。

【0051】剤は、いかなるアンギオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害剤を含んでもよい。用語、アンギオテンシン変換酵素阻害剤は、アンギオテンシン変換酵素活性を阻害する薬学的剤を指す。ACEは、血管収縮因子、アンギオテンシンⅠへのアンギオテンシンⅠの変換に関与する。ACE阻害剤の活性は、以下に列挙する特許に記載される、いかなる標準的なアッセイも含む、当業者に知られる方法によって、容易に測定可能である。

【0052】好ましいACE阻害剤には：米国特許第4,248,883号に開示されるアラセプリル；米国特許第4,410,520号に開示されるベナセプリル；米国特許第4,046,889号および第4,105,776号に開示されるカプトプリル；米国特許第4,452,790号に開示されるセロナプリル；米国特許第4,385,051号に開示されるデラプリル；米国特許第4,374,829号に開示されるエナラプリル；米国特許第4,337,201号に開示されるフォシノプリル；米国特許第4,508,727号に開示されるイミダプリル；米国特許第4,555,502号に開示されるリシノプリル；米国特許第4,344,949号に開示されるモエキシプリル；ベルギー特許第893,553号に開示されるモベルトプリル (maveltopril)；米国特許第4,508,729号に開示されるベリンドプリル；米国特許第4,344,949号に開示されるキナプリル；米国特許第4,587,258号に開示されるラムプリル；米国特許第4,470,972号に開示されるスピラプリル；米国特許第4,699,905号に開示されるデモカプリル；および米国特許第4,933,361号に開示されるトランドラプリル；並びにその類似体、誘導体、プロドラッグおよび薬学的に許容しうる塩が含まれる。

【0053】ACE阻害剤は、平均的な被験者に対して、ACE阻害剤および投与経路に応じて、好ましくは、単回または分割用量で、約0.01mg/kg/日から約500mg/kg/日、好ましくは、1日あたり約10mgから約300mgの範囲の量で投与する。しかし、治療する被験者の状態に応じて、投与量のある程度の変動が、必然的に生じるであろう。いかなる場合でも、投与に責任がある個人が、個々の被験者に対する適切な用量を決定するであろう。

【0054】剤は、いかなるアンギオテンシンⅠⅡ受容体 (A-Ⅱ) アンタゴニストも含んでもよい。用語、アンギオテンシンⅠⅡ受容体アンタゴニストは、多くの組織 (例えば血管平滑筋、副腎) に見られる、アンギオテンシンⅠⅡのAT₁受容体への結合を遮断することによって、アンギオテンシンⅠⅡの血管収縮効果を遮断する、薬学的剤を指す。A-Ⅱアンタゴニストの活性は、以下に列挙する特許に記載されるいかなる標準

的アッセイも含む、当業者に知られる方法によって、容易に測定可能である。

【0055】好ましいA-IIアンタゴニストには：米国特許第5,196,444号に開示されるように調製可能なカンデサルタン；米国特許第5,185,351号に開示されるように調製可能なエプロサルタン；米国特許第5,270,317号に開示されるように調製可能なイルベサルタン；米国特許第5,138,069号に開示されるように調製可能なロサルタン；および米国特許第5,399,578号に開示されるように調製可能なバルサルタン；並びにその類似体、誘導体、プロドラッグおよび薬学的に許容しうる塩が含まれる。より好ましいアンギオテンシン-II受容体アンタゴニストは、ロサルタン、イルベサルタンおよびバルサルタンである。

【0056】A-IIアンタゴニストは、平均的な被験者に対して、A-IIアンタゴニストおよび投与経路に応じて、好ましくは、単回または分割用量で、約0.01mg/kg/日から約500mg/kg/日、好ましくは、1日あたり約10mgから約300mgの範囲の量で投与する。しかし、治療する被験者の状態に応じて、投与量のある程度の変動が、必然的に生じるであろう。いかなる場合でも、投薬に責任がある個人が、個々の被験者に対する適切な用量を決定するであろう。

【0057】剤は、いかなるγ-アミノ酪酸（GABA）アゴニストを含んでもよい。用語、γ-アミノ酪酸アゴニストは、哺乳動物中枢神経系において、GABA受容体に結合する薬学的剤を指す。GABAは、哺乳動物中枢神経系における主な阻害性神経伝達物質である。GABAアゴニストの活性は、Janssens de Verebeke, P.ら, *Biochem. Pharmacol.*, 31, 2257-2261 (1982)、Loscher, W., *Biochem. Pharmacol.*, 31, 837-842 (1982) および/またはPhillips, N.ら, *Biochem. Pharmacol.*, 31, 2257-2261に開示される方法を含む。当業者に知られる方法によって、容易に測定可能である。

【0058】好ましいGABAアゴニストには：U. S. 3,242,190に開示されるように調製可能なムシモール；U. S. 4,094,992に開示されるように調製可能なプロガバイド；U. S. 4,370,338に開示されるように調製可能なリルゾール；U. S. 3,471,548に開示されるように調製可能なバクロフェン；U. S. 4,024,175に開示されるように調製可能なガバペンチン（ニューロンチン（登録商標））；U. S. 3,960,927に開示されるように調製可能なピガバトリン；Carrazら, *Therapie*, 1965, 20,

419に開示されるように調製可能なバルプロ酸；U. S. 5,010,090に開示されるように調製可能なチアガビン（ガビトリル（登録商標））；U. S. 4,602,017に開示されるように調製可能なラモトリジン（ラミクタール（登録商標））；U. S. 6,028,214に開示されるように調製可能なアレガバリン；U. S. 2,409,754に開示されるように調製可能なフェニトイン（ディランチン（登録商標））；U. S. 2,948,718に開示されるように調製可能なカルバマゼピン（テグレトール（登録商標））；およびU. S. 4,513,006に開示されるように調製可能なトピラメート（トパマックス（登録商標））；並びにこれらのGABAアゴニストの類似体、誘導体、プロドラッグおよび薬学的に許容しうる塩が含まれる。

【0059】一般的に、本発明にしたがって、剤として用いられるGABAアゴニストは、単回または分割用量で、1日あたり、約4mg/治療する被験者の体重kgから、1日あたり、約60mg/治療する被験者の体重kgの投与量で投与されるであろう。しかし、治療する被験者の状態に応じて、投与量のある程度の変動が、必然的に生じるであろう。いかなる場合でも、投薬に責任がある個人が、個々の被験者に対する適切な用量を決定するであろう。特に、本発明においてGABAアゴニストとして用いる際、アレガバリンは、1日あたり、約300mgから約1200mgで投与されるだろうし；ガバペンチンは、1日あたり、約600mgから約3600mgで投与されるであろう。

【0060】剤は、いかなるグリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤（GPI）を含んでもよい。用語、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤は、グリコーゲンホスホリラーゼの酵素作用を減少させるか、遅延させるか、または除去する、いかなる物質または剤も、あるいは物質および/または剤のいかなる組み合わせも指す。こうした作用は、米国特許第5,988,463号に記載されるような標準的アッセイにしたがって、当業者により、容易に測定される。米国特許第5,988,463号、PCT出願公報WO 96/39384およびPCT出願公報WO96/39385は、剤であってもよいGPIを例示する。

【0061】GPIは、平均的な被験者に対して、GPIおよび投与経路に応じて、好ましくは、単回または分割用量で、約0.005mg/kg/日から約50mg/kg/日、好ましくは、1日あたり、約0.1mg/kgから、1日あたり、約15mg/kgの範囲の量で投与する。しかし、治療する被験者の状態に応じて、投与量のある程度の変動が、必然的に生じるであろう。いかなる場合でも、投薬に責任がある個人が、個々の被験者に対する適切な用量を決定するであろう。

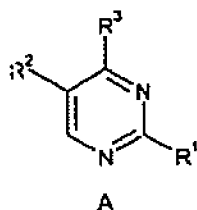
【0062】剤は、いかなるソルビトールデヒドロゲナ

ーゼ阻害剤 (SDI) を含んでもよい。用語、ソルビトールデヒドロゲナーゼ阻害剤は、ソルビトールデヒドロゲナーゼの酵素作用を減少させるか、遅延させるか、または除去する、いかなる物質または剤も、あるいは物質および/または剤のいかなる組み合わせも指す。ソルビトールデヒドロゲナーゼは、ソルビトールのフルクトースへの酸化を触媒する。

【0063】典型的なSDIには、本発明の譲受人に譲渡された米国特許第5,728,704号、米国特許第5,866,578号およびPCT出願公報WO 00/59510に開示されるもの、並びにその類似体、誘導体、プロドラッグおよび薬学的に許容しうる塩が含まれる。好ましいSDIには、式A

【0064】

【化3】



式中、R¹、R²、およびR³は、WO 00/59510に記載されるとおりであるの化合物が含まれる。

【0065】SDIの活性は、本発明の譲受人に譲渡されたPCT出願公報WO 00/59510に開示されるアッセイおよび方法、並びに当業者に知られる他のアッセイおよび方法を用いて、評価可能である。

【0066】SDIは、平均的な被験者に対して、SDIおよび投与経路に応じて、好ましくは、単回または分割用量で、約0.001mg/kg/日から約100mg/kg/日、好ましくは、1日あたり、約0.01mg/kgから約10mg/kgの範囲の量で投与する。しかし、治療する被験者の状態に応じて、投与量のある程度の変動が、必然的に生じるであろう。いかなる場合でも、投薬に責任がある個人が、個々の被験者に対する適切な投与量を決定するであろう。

【0067】剤は、いかなるホスホジエステラーゼ5型 (PDE-5) 阻害剤を含んでもよい。用語、ホスホジエステラーゼ5型阻害剤は、環状グアノシンリン酸 (c-GMP) 特異的PDE-5の酵素作用を減少させるか、遅延させるか、または除去する、いかなる物質または剤も、あるいは物質および/または剤のいかなる組み合わせも指す。こうした作用は、PCT出願公報WO 00/24745に記載されるようなアッセイにしたがって、当業者により、容易に測定される。

【0068】以下の特許公報は、本発明の剤として使用可能なホスホジエステラーゼ5型阻害剤を例示し、そしてホスホジエステラーゼ5型 (PDE-5) 阻害剤を調製する方法に言及する：PCT出願公報WO 00/2

4745；PCT出願公報WO 94/28902；欧州特許出願公報0463756A1；欧州特許出願公報0526004A1および欧州特許出願公報0201188A2。好ましいホスホジエステラーゼ5型阻害剤は、米国特許第5,250,534号および第5,955,611号に示されるように調製可能なシルデナフィル (好ましくはバイアグラ (登録商標) としても知られるクエン酸シルデナフィル) である。典型的なPDE-5阻害剤にはまた、上に列挙したPDE-5阻害剤の類似体、誘導体、プロドラッグおよび薬学的に許容しうる塩も含まれる。

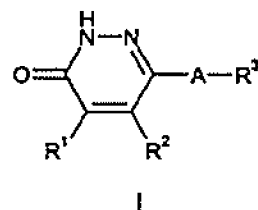
【0069】PDE-5阻害剤は、平均的な被験者に対して、PDE-5阻害剤および投与経路に応じて、好ましくは、単回または分割用量で、約5mg/日から約500mg/日、好ましくは、約10mg/日から約250mg/日の範囲の量で投与する。しかし、治療する被験者の状態に応じて、投与量のある程度の変動が、必然的に生じるであろう。いかなる場合でも、投薬に責任がある個人が、個々の被験者に対する適切な用量を決定するであろう。

【0070】剤は、いかなるアルドースレダクターゼ阻害剤を含んでもよい。用語、アルドースレダクターゼ阻害剤は、酵素、アルドースレダクターゼによって触媒される、グルコースのソルビトールへの生物変換を阻害する化合物を指す。典型的なアルドースレダクターゼ阻害剤には、米国特許第4,251,528号に開示されるボナルレスタット、米国特許第4,600,724号に開示されるトルレスタット、米国特許第4,464,382号、第4,791,126号および第4,831,045号に開示されるエバルレスタット、米国特許第4,734,419号および第4,883,800号に開示されるゼナレスタット、並びに米国特許第4,939,140号に開示されるゾボルレスタットが含まれる。前述の米国特許は、本明細書に引用される。典型的なアルドースレダクターゼ阻害剤にはまた、上に列挙したPDE-5阻害剤の類似体、誘導体、プロドラッグおよび薬学的に許容しうる塩も含まれる。

【0071】他の典型的なアルドースレダクターゼ阻害剤には、式I

【0072】

【化4】



の化合物、または前記アルドースレダクターゼ阻害剤のプロドラッグ、あるいは前記アルドースレダクターゼ阻

害剤または前記プロドラッグの薬学的に許容しうる塩が含まれ、式中：AはS、SOまたはSO₂であり；R¹およびR²は、各々独立に、水素またはメチルであり；R³はHet¹、-CH(R⁴)Het¹またはNR⁶R⁷であり；R⁴は水素または(C₁-C₃)アルキルであり；R⁶は(C₁-C₆)アルキル、アリールまたはHet²であり；R⁷はHet³であり；Het¹はビリジル、ビリミジル、ピラジニル、ピリダジニル、キノリル、イソキノリル、キナゾリル、キノキサリル、フタラジニル、シノリニル、ナフチリジニル、アテリジニル、ピラジノピラジニル、ピラジノピリダジニル、ピリミドピリダジニル、ピリミドビリミジル、ピリドビリミジル、ピリドピラジニル、ピリドピリダジニル、ピロリル、フラニル、チエニル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、インドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾキサゾリル、ベンゾチアゾリル、インダゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ピロロビリジル、フロビリジル、チエノビリジル、イミダゾロビリジル、オキサゾロビリジル、チアゾロビリジル、ピラゾロビリジル、イソオキサゾロビリジル、イソチアゾロビリジル、ピロロビリミジル、フロビリミジル、チエノビリミジル、イミダゾロビリミジル、オキサゾロビリミジル、チアゾロビリミジル、ピラゾロビリミジル、イソオキサゾロビリミジル、イソチアゾロビリミジル、ピロロピラジニル、フロピラジニル、チエノピラジニル、イミダゾロピラジニル、オキサゾロピラジニル、チアゾロピラジニル、ピラゾロピラジニル、イソオキサゾロピラジニル、イソチアゾロピラジニル、ピロロピリダジニル、フロピリダジニル、チエノピリダジニル、イミダゾロピリダジニル、オキサゾロピリダジニル、チアゾロピリダジニル、ピラゾロピリダジニル、イソオキサゾロピリダジニルまたはイソチアゾロピリダジニルであり；Het¹は、所望により、ハロ、ホルミル、(C₁-C₆)アルコキシカルボニル、(C₁-C₆)アルケニルオキシカルボニル、(C₁-C₄)アルコキシ-(C₁-C₄)アルキル、C(OH)R¹²R¹³、(C₁-C₄)アルキルカルボニルアミド、(C₃-C₇)シクロアルキルカルボニルアミド、フェニルカルボニルアミド、ベンジル、フェニル、ナフチル、イミダゾリル、ビリジル、トリアゾリル、ベンゾイミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、チエニル、ベンゾチアゾリル、ピロリル、ピラゾリル、キノリル、イソキノリル、ベンゾキサゾリル、ピリダジニル、ビリジルオキシ、ビリジルスルホニル、フラニル、フェノキシ、チオフエノキシ、(C₁-C₄)アルキルスルフェニル、(C₁-C₄)アルキルスルホニル、(C₃-C₇)シクロアルキル、所望により3つまでのフ

ルオロで置換された(C₁-C₆)アルキル、または所望により5つまでのフルオロで置換された(C₁-C₄)アルコキシより各々独立に選択される、総数4までの置換基で置換され；Het¹に関する置換基の定義中の前記ベンジル、フェニル、ナフチル、イミダゾリル、ビリジル、トリアゾリル、ベンゾイミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、チエニル、ベンゾチアゾリル、ピロリル、ピラゾリル、キノリル、イソキノリル、ベンゾキサゾリル、ピリダジニル、ビリジルオキシ、ビリジルスルホニル、フラニル、フェノキシ、チオフエノキシは、所望により、ヒドロキシ、ハロ、ヒドロキシ-(C₁-C₄)アルキル、(C₁-C₄)アルコキシ-(C₁-C₄)アルキル、(C₁-C₆)アルキルスルフェニル、(C₁-C₆)アルキルスルホニル、所望により5つまでのフルオロで置換された(C₁-C₆)アルキル、および所望により5つまでのフルオロで置換された(C₁-C₄)アルコキシより独立に選択される、3つまでの置換基で置換され；Het¹に関する置換基の定義中の前記イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリルおよびピラゾリルは、所望により、ヒドロキシ、ハロ、(C₁-C₄)アルキル、ヒドロキシ-(C₁-C₄)アルキル、(C₁-C₄)アルコキシ-(C₁-C₄)アルキル、所望により、フェニル部分において、1つのC1、Br、OMe、MeまたはSO₂-フェニルで置換された(C₁-C₄)アルキル-フェニルより独立に選択される、2つまでの置換基で置換され、ここで、前記SO₂-フェニルは、所望により、フェニル部分において、1つのC1、Br、OMe、Me、所望により5つまでのフルオロで置換された(C₁-C₄)アルキル、または所望により3つまでのフルオロで置換された(C₁-C₄)アルコキシで置換される；R¹²およびR¹³は、各々独立に、水素または(C₁-C₄)アルキルであり；Het²およびHet³は、各々独立に、イミダゾリル、ビリジル、トリアゾリル、ベンゾイミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、チエニル、ベンゾチアゾリル、ピロリル、ピラゾリル、キノリル、イソキノリル、ベンゾキサゾリル、ピリダジニル、ビリジルオキシ、ビリジルスルホニル、フラニル、フェノキシ、チオフエノキシであり；Het²およびHet³は、ハロ、ホルミル、(C₁-C₆)アルコキシカルボニル、(C₁-C₆)アルケニルオキシカルボニル、(C₁-C₄)アルコキシ-(C₁-C₄)アルキル、C(OH)R¹⁸R¹⁹、(C₁-C₄)アルキルカルボニルアミド、(C₃-C₇)シクロアルキルカルボニルアミド、フェニルカルボニルアミド、フェニル、ナフチル、イミダゾリル、ビリジル、トリアゾリル、ベンゾイミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、オキサジアゾリル

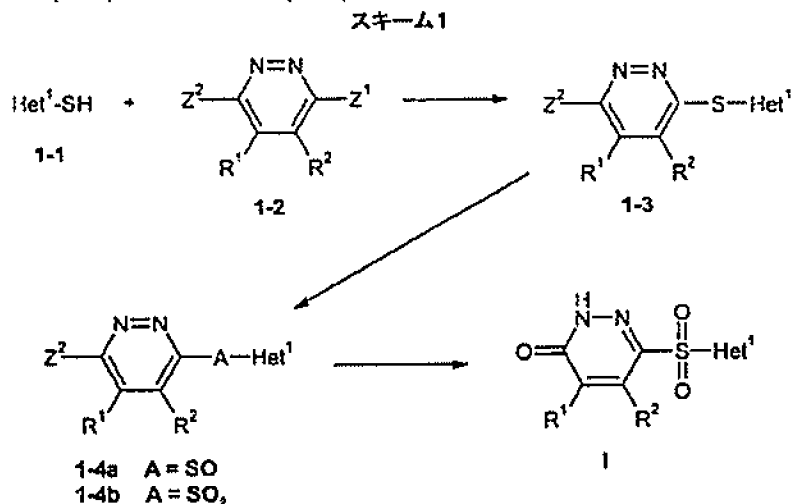
ル、チアジアゾリル、テトラゾリル、チエニル、ベンゾチアゾリル、ピロリル、ピラゾリル、キノリル、イソキノリル、ベンゾキサゾリル、ピリダジニル、ピリジルオキシ、ピリジルスルホニル、フラニル、フェノキシ、チオフェノキシ、 (C_1-C_4) アルキルスルフェニル、 (C_1-C_4) アルキルスルホニル、 (C_3-C_7) シクロアルキル、所望により3つまでのフルオロで置換された (C_1-C_4) アルキル、または所望により5つまでのフルオロで置換された (C_1-C_4) アルコキシより、各々独立に選択される、総数4までの置換基で、各々独立に所望により置換され；Het²およびHet³に関する置換基の定義中の前記フェニル、ナフチル、イミダゾリル、ピリジル、トリアゾリル、ベンゾイミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、チエニル、ベンゾチアゾリル、ピロリル、ピラゾリル、キノリル、イソキノリル、ベンゾキサゾリル、ピリダジニル、ピリジルオキシ、ピリジルスルホニル、フラニル、フェノキシ、チオフェノキシは、所望により、ヒドロキシ、ハロ、ヒドロキシ- (C_1-C_4) アルキル、 (C_1-C_4)

アルコキシ- (C_1-C_4) アルキル、所望により5つまでのフルオロで置換された (C_1-C_4) アルキル、および所望により5つまでのフルオロで置換された (C_1-C_4) アルコキシより独立に選択される、3つまでの置換基で置換され；Het²およびHet³に関する置換基の定義中の前記イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリルおよびピラゾリルは、所望により、ヒドロキシ、ハロ、ヒドロキシ- (C_1-C_4) アルキル、 (C_1-C_4) アルコキシ- (C_1-C_4) アルキル、所望により5つまでのフルオロで置換された (C_1-C_4) アルキル、および所望により3つまでのフルオロで置換された (C_1-C_4) アルコキシより独立に選択される、2つまでの置換基で置換され；そしてR¹⁸およびR¹⁹は、各々独立に、水素または (C_1-C_4) アルキルである；但し、R³がNR⁵R⁷である場合、AはSO₂である。

【0073】式Iのアルドースレダクターゼ阻害剤は、スキーム1

【0074】

【化5】



にしたがって調製可能である。

【0075】スキーム1において、R¹およびR²が上に定義したとおりであり、そしてR³がHet¹である、式Iのアルドースレダクターゼ阻害剤は、式1-2の対応するピリダジンおよび式1-1の複素環チオールから調製可能である。式Iの化合物のR³がHet¹であるチオール1-1を、 (C_1-C_6) アルカノール中で、アルカリ金属 (C_1-C_6) アルコキシドなどの塩基と反応させ、前記チオールのアルカリ金属塩を得る。好ましいアルカリ金属 (C_1-C_6) アルコキシドには、限定されるわけではないが、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドおよびカリウムt-ブトキシドが含まれる。過剰な溶媒を蒸発させた後、生じた前記チオールのアルカリ金属塩を、芳香族炭化水素溶媒または溶媒系、例えば

トルエン、ベンゼンまたはキシレン中で、Z¹およびZ²が、クロロ、 (C_1-C_6) アルコキシ、フェニルオキシまたはベンジルオキシより各々独立に選択され、前記ベンジルオキシまたはフェニルオキシが、所望により、1つまたは2つのクロロまたはメチル基で置換された、式1-2の化合物と共に漉流する。反応を一晩攪拌し、式1-3の化合物を得る。反応は、通常、周囲圧および用いる溶媒の漉流温度で行う。式1-3の化合物はまた、R¹、R²、Z¹およびZ²が、上に定義したとおりである化合物1-2を、アルカリまたはアルカリ土類金属水素化物あるいはアルカリまたはアルカリ土類 (C_1-C_4) アルコキシドを含む極性非水性溶媒などの反応不活性溶媒中で、式1-1の化合物と反応させることによって、調製可能である。好ましいこうした溶媒には、限定

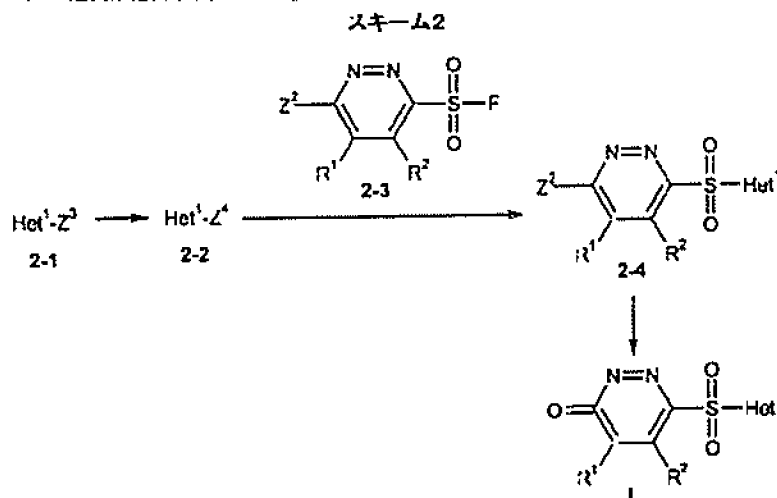
されるわけではないが、アセトニトリル、並びにジグリム、テトラヒドロフラン（THF）およびジメチルホルムアミド（DMF）などのエーテル溶媒が含まれる。好ましいこうしたアルカリまたはアルカリ土類金属水素化物には、限定されるわけではないが、水素化ナトリウムが含まれる。好ましいアルカリまたはアルカリ土類金属（ C_1-C_4 ）アルコキシドには、限定されるわけではないが、カリウムモートキシドが含まれる。好ましい金属水素化物は、水素化ナトリウムである。特に好ましい溶媒はDMFである。式1-3の化合物はまた、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウムまたは炭酸水素カリウムを含む、DMF、THF、ジグリムまたはジオキサンなどの反応不活性溶媒中で、式1-1の化合物を、可変部が上に定義したとおりである式1-2の化合物と反応させることによって、調製可能である。この反応は、通常、周囲圧および約60℃と約120℃の間の温度で行う。式1-3の化合物を酸化させ、それぞれ、式1-4 aおよび/または1-4 bのスルホキシドまたはスルホニル化合物を得ることが可能である。好ましい方法は、ギ酸または酢酸などの有機酸の存在下または非存在下、30%過酸化水素での式1-3の化合物の酸化である。別の好ましい酸化法は、溶媒としての対応する有機酸中での、過酸の使用を伴う。さらに別の好ましい方法は、ハロゲン化炭素溶媒、例えば塩化メチレ

ン、クロロホルムまたは塩化エチレン中の、過酸、例えばメタクロロ過安息香酸（MCPBA）での、式1-3の化合物の酸化である。いかなる場合でも、反応は、周囲圧および約20℃と約40℃の間の温度で、窒素原子での過剰酸化によるN-オキシドの形成を避けるため、注意深く反応を監視しながら行う。酸化反応は、通常、3から6時間以内で完了し、そしてスルホキシド1-4 aを通じて進行するが、時に、当業者により決定されるように、3時間経過前に、完了する可能性がある。反応が約20℃および約30℃の間で行われ、そして1から3時間の間で停止される場合、スルホキシド1-4 aは、当業者に公知の分離法を用いて、単離可能である。生じた式1-4 bのスルホンは、その後、限定されるわけではないが、溶媒を含まない濃塩酸などの鉱酸を用いて、あるいはエーテル溶媒、例えばジオキサン、テトラヒドロフランまたはジエチルエーテルなどの反応不活性溶媒中で、加水分解し、式1の化合物を得ることが可能である。加水分解反応は、一般的に、周囲圧および用いる溶媒の沸点温度で行う。

【0076】式1のアルドースレダクターゼ阻害剤はまた、スキーム2

【0077】

【化6】



にしたがって調製可能である。

【0078】スキーム2において、式1のアルドースレダクターゼ阻害剤は、Z³が臭化物、ヨウ化物または酸性水素である式Het¹-Z³の化合物を、適切な有機金属塩基と反応させ、Z⁴が該有機金属塩基に対応する陽イオンである、式Het¹-Z⁴の化合物を形成することによって、調製可能である。Het¹-Z⁴は、次に、式2-3のフルオロスルホニルピリダジン化合物と反応させ、式2-4のスルホニルピリダジンを形成してもよく、この式2-4のスルホニルピリダジンは、加水分解

して、式1の化合物を形成することが可能である。Z³が酸性水素である場合、水素は、限定されるわけではないが、（ C_1-C_6 ）アルキルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド（LDA）またはフェニルリチウムなどの塩基と反応させることによって除去可能であるのに十分に酸化されているであろう。このように、Z³が臭化物、ヨウ化物または十分な酸性度の水素である式2-1の化合物を、限定されるわけではないが、（ C_1-C_6 ）アルキルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド（LDA）またはフェニルリチウムなどの塩基と反応させ、

Z⁴がリチウムである式2-2の化合物を調製する。十分な酸性度の水素は、先行する文に言及した塩基によって、Het¹-Z³から除去可能である水素である。反応は、エーテルまたは炭化水素溶媒あるいはこうした溶媒の混合物などの反応不活性溶媒中で行う。好ましい溶媒には、限定されるわけではないが、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジグリム、ベンゼンおよびトルエンまたはその混合物が含まれる。反応は、約-78℃から約0℃の温度および周囲圧で行う。式2-2の化合物を、Z²がクロロ、(C₁-C₆)アルコキシ、フェニルオキシまたはベンジルオキシであり、前記フェニルオキシまたはベンジルオキシが、所望により、1つまたは2つのクロロまたはメチル基で置換されている、式2-3の化合物と反応させ、Z²が上に定義したとおりである、式2-4の化合物を形成する。反応は、エーテルまたは炭化水素溶媒あるいはこうした溶媒の混合物などの反応不活性溶媒中で行う。好ましい溶媒には、限定されるわけではないが、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジグリム、ベンゼンおよびトルエンまたはその混合物が含まれる。反応は、約-78℃から約0℃の範囲の温度および周囲圧で行う。化合物2-4を加水分解し、上に記載したような式Iの化合物を形成する。

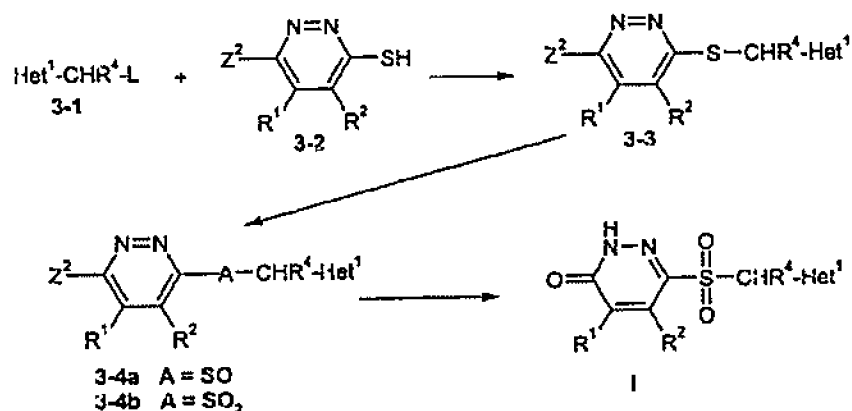
【0079】やはりスキーム2にしたがって、式2-4の化合物は、標準的グリニャール反応条件を用いて、Z⁴がMgBrまたはMgIである式2-2の化合物を反応させることによって、例えば、Z³が臭化物またはヨウ化物である式2-1の化合物を、マグネシウムと反応させ、式2-2の化合物を形成し、式2-2の化合物を、好ましくは*in situ*で、Z²が上に定義したとおりである、式2-3の化合物と反応させることによって、調製可能である。反応は、一般的に、エーテルまたは炭化水素溶媒あるいはこうした溶媒の混合物などの反応不活性溶媒中で行う。好ましい溶媒には、限定されるわけではないが、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジグリム、ベンゼンおよびトルエンまたはその混合物が含まれる。反応温度は約-10℃から約40℃の範囲である。式2-2のグリニャール試薬の形成は、当業者に公知の方法にしたがって、容易に達成可能である。

【0080】式Iのアルドースレダクターゼ阻害剤はまた、スキーム3

【0081】

【化7】

スキーム3



にしたがっても調製可能である。

【0082】スキーム3において、R¹、R²、Z²およびHet¹が上に定義したとおりであり、そしてR³がCHR⁴-Het¹である式Iのアルドースレダクターゼ阻害剤は、式3-1の化合物を、式3-2の化合物と反応させ、その後さらに修飾することによって、調製可能である。このように、Lがクロロ、ブロモ、ヨード、メタンスルホニルオキシ、フェニルスルホニルオキシなどの脱離基であり、前記フェニルスルホニルオキシの前記フェニルが、所望により、1つのニトロ、クロロ、ブロモまたはメチルによって置換されていてもよい、式3-1の化合物を、Z²が上述のとおりである式3-2の化合物と反応させ、式3-3の化合物を形成する。反応は、ほぼ室温から約90℃の範囲の温度で、塩化メチレン、

クロロホルム、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトニトリルまたはジメチルホルムアミドなどの反応不活性溶媒中で行う。反応は周囲圧で行う。その後、式3-3の化合物を、反応不活性溶媒中のメタクロロ過安息香酸(MCPBA)、または酢酸中の過酸化水素などの酸化剤と反応させることによって、式3-3の化合物を酸化し、それぞれ、式3-4aおよび/または3-4bのスルホキシドまたはスルホン化合物を形成する。式3-4aのスルホキシドは、上記のスキーム1に記載したように、酸化反応を停止することによって、単離可能である。MCPBAを用いる場合、好ましい反応不活性溶媒には、塩化メチレンおよびクロロホルムなどの溶媒が含まれる。反応は通常、室温で行う。過酸化水素を酸化剤として用いる場合、反応は上述

のように行う。このように、式3-4bの化合物を加水分解し、上のスキーム1に記載した条件にしたがって、式Iの化合物を形成することが可能である。

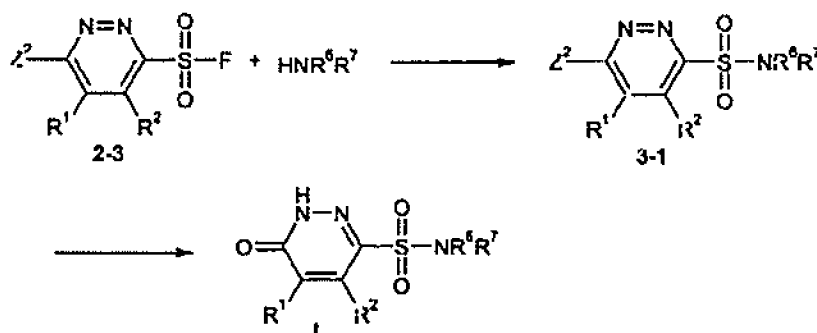
【0083】式Iのアルドースレダクターゼ阻害剤はま

た、スキーム4

【0084】

【化8】

スキーム4



にしたがっても調製可能である。

【0085】スキーム4において、 R^1 、 R^2 および Z が上述のように定義され、そして R^3 が $-\text{NR}^6\text{R}^7$ である式Iのアルドースレダクターゼ阻害剤は、式2-3の化合物から調製可能である。このように、式2-3の化合物を、反応不活性溶媒中で、 R^6 および R^7 が上述のように定義された式 HNR^6R^7 のアミンと、過剰な HNR^6R^7 、あるいは限定されるわけではないが、トリエチルアミンまたはジイソプロピルエチルアミンなどの三級アミンの存在下で反応させ、式3-1の化合物を形成する。この反応に好ましい反応不活性溶媒には、限定されるわけではないが、塩化メチレン、クロロホルム、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランおよびジオキサンが含まれる。反応は、好ましくは、約0℃から約100℃の範囲の温度で行う。こうして調製した式3-1の化合物を加水分解し、上述のような式Iの化合物を形成することが可能である。

【0086】式Iのアルドースレダクターゼ阻害剤の薬学的に許容しうるカチオン塩は、共溶媒中で、前記化合物の遊離塩基型を、通常、一価の、適切な塩基と反応させることによって、容易に調製可能である。典型的な塩基は、水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、水素化ナトリウム、カリウムメトキシド、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウム、ベンザチン、コリン、ジエタノールアミン、ピペラジンおよびトロメタミンである。塩は、乾燥するまで濃縮することによって、または非溶媒を添加することによって、単離する。多くの場合、塩は、好ましくは、酸溶液を、陽イオンの異なる塩の溶液（エチルヘキサン酸ナトリウムまたはカリウム、オレイン酸マグネシウム）と混合し、そしてそこから望ましいカチオン塩が沈殿する溶媒（例えば酢酸エチル）を使用することによって調製するか、または濃縮および／または非溶媒の添加によって、別の方式で単離可能である。

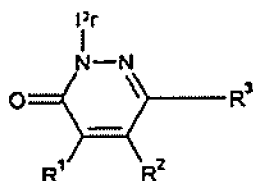
これらは、メタノール、エタノールまたはイソプロパノールなどの（ C_1-C_6 ）アルコール性溶媒から、あるいはアセトン、メチルエチルケトンまたはメチルイソブチルケトンなどのケトン性溶媒からの結晶化によって、さらに精製可能である。

【0087】式Iのアルドースレダクターゼ阻害剤の酸付加塩は、前記化合物の遊離塩基型を、適切な酸と反応させることによって、容易に調製可能である。塩が一塩基酸の塩（例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、酢酸塩）、二塩基酸の水素型（例えば硫酸水素、コハク酸塩）または三塩基酸の二水素型（例えばリン酸二水素、クエン酸塩）である際、少なくとも1モル等量、そして通常はモル過剰の酸を使用する。しかし、硫酸、ヘミコハク酸、リン酸水素またはリン酸などの塩が望ましい際、適切でそして正確な化学等量の酸を、一般的に用いるであろう。遊離塩基および酸は、通常、共溶媒中で組み合わせ、そこから望ましい塩が沈殿するか、または濃縮および／または非溶媒の添加によって、別の方式で単離可能である。これらは、メタノール、エタノールまたはイソプロパノールなどの（ C_1-C_6 ）アルコール性溶媒から、あるいはアセトン、メチルエチルケトンまたはメチルイソブチルケトンなどのケトン性溶媒からの結晶化によって、さらに精製可能である。

【0088】式Iのアルドースレダクターゼ阻害剤のプロドラッグは、以下に示すようなピペラジン-3-オン環：

【0089】

【化9】



式中、Prが(C₁-C₆)アルキルまたはベンジルであるの2-置換位で、式Iの化合物を置換することによって、形成可能である。これらのプロドラッグは、例えばジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランまたはエーテルなどの反応不活性溶媒中で、式Iの化合物を、Prが上に定義したとおりであり、そしてXがプロモ、クロロまたはヨードである、式Pr-Xの化合物と、例えば水素化ナトリウムまたはn-ブチルリチウムなどの塩基の存在下で反応させることによって、調製可能である。反応は、一般的に、塩基として水素化ナトリウムを用いた際は、約0℃からほぼ室温の範囲の温度で行う。n-ブチルリチウムまたは同様の塩基を用いた際は、反応は、一般的に、約-60℃から約0℃の範囲の温度で行う。こうしたプロドラッグを調製する他の方法が、当業者に容易に明らかであろう。

【0090】アルドースレダクターゼ阻害剤による、ポリオール経路の阻害は、標準的なアッセイ(J. Malone, Diabetes, 29:861-864, 1980, “赤血球ソルビトール、糖尿病管理の指標”)にしたがって、当業者によって、容易に測定される。用量あたり投与するアルドースレダクターゼ阻害剤の量および用量間の間隔は、用いるアルドースレダクターゼ阻害剤、用いる薬剤組成物の種類、治療する被験者の性質、およびあるとすれば治療する異常の重症度に応じるであろう。アルドースレダクターゼ阻害剤は、平均的な患者に対して、アルドースレダクターゼ阻害剤および投与経路に応じて、好ましくは、単回または分割用量で、約0.001mg/kg/日から約1000mg/kg/日、好ましくは、1日あたり約0.01mg/kgから約500mg/kgの範囲の量で投与する。しかし、治療する被験者の状態に応じて、投薬量のある程度の変動が、必然的に生じるであろう。いかなる場合でも、投与に責任がある個人が、個々の被験者に対する適切な用量を決定するであろう。好ましいアルドースレダクターゼ阻害剤は、ゾボルレスタットであり、この剤は、好ましくは、1日あたり、250mgおよび500mgの間の投薬量で投与する。

【0091】剤は、単独で、または別の剤と組み合わせ、本発明の方法のために使用する。剤(類)は、単独で、または1以上の薬学的に許容しうるキャリアー、希釈剤または充填剤と共に投与してもよい。剤(類)を含む薬剤組成物は、錠剤、粉末、ロゼンジ、シロップ、注射可能溶液などの多様な投薬型で、容易に投与可能である。これらの薬剤組成物は、望ましい場合、フレーバー

剤、結合剤、賦形剤およびそれらに匹敵するものなどのさらなる成分を含んでもよい。経口投与の目的のため、デンプン、アルギン酸および特定の複合ケイ酸塩などの多様な崩壊剤を伴い、ポリビニルピロリドン、スクロース、ゼラチンおよびアラビアゴム(acacia)などの結合剤と共に、クエン酸ナトリウム、炭酸カルシウム、および二リン酸カルシウムなどの多様な賦形剤を含む錠剤が、使用可能である。さらに、ステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、およびタルクなどの潤滑剤が、錠剤を形成する目的のため、しばしば有用である。同様の種類の固形組成物もまた、軟および硬充填ゼラチンカプセル中の充填剤としても使用可能である。この目的に好ましい材料には、ラクトースまたは乳糖および高分子量ポリエチレングリコールが含まれる。経口投与のために、水性懸濁物またはエリキシル剤が望ましい際、その中の剤は、多様な甘味料またはフレーバー剤、着色物質または染色剤と組み合わせ、そして望ましい場合、乳化剤または懸濁剤と、水、エタノール、プロピレングリコール、グリセリンまたはそれらの多様な組み合わせなどの希釈剤と共に、組み合わせてもよい。

【0092】非経口投与のため、ゴマまたはヒナツツ油、水性プロピレングリコール中の、あるいは滅菌水性溶液中の本発明で有用な剤(類)の溶液を使用してもよい。こうした水性溶液は、必要な場合、適切に緩衝しなければならないし、そして液体希釈剤は、十分な塩類溶液またはグルコースで、等張にしなければならない。これらの特定の水性溶液は、静脈内、筋内、皮下および腹腔内投与に、特に適している。これに関連し、使用する滅菌水性媒体は、すべて、当業者に知られる標準的な技術によって、容易に入手可能である。

【0093】本発明の治療または予防側面の方法の1つの態様において、被験者はさらに、真性糖尿病を有する性質決定される。世界保健機関(W. H. O.)は、真性糖尿病を診断するための判定基準を示唆している(W. H. O., 1980/85 Technical Report Series 第646/727号)。糖尿病はまた、米国糖尿病データグループ(米国糖尿病データグループ: 真性糖尿病およびグルコース不耐性の他の種類の分類および診断, Diabetes, 28:1039-1044, 1979)によっても、性質決定されてきている。

【0094】糖尿病ニューロパシーは、真性糖尿病から生じる合併症であり、nの値が24未満である、アルドースレダクターゼ遺伝子に関連する(A-C)_n反復Z配列の対立遺伝子を少なくとも1つ有することによって仲介される異常の例である。nが24未満の前記Z配列の対立遺伝子を少なくとも1つ有する被験者において、剤の投与後の複合神経電気生理学(NE)パラメーターの変化を用いて、本発明を立証可能である。こうした評価は、以下の神経: 正中運動、尺骨感覚、正中感覚(遠

位および近位部分両方)、腓骨運動および腓腹感覚神経において、神経伝導速度(NCV)の変化を測定することによって、行うことが可能である。試験は、剤の投与開始前、そしてその後は1回以上、行う。神経電気生理学評価のための典型的なスケジュールは、剤の投与開始前、並びに投与開始の12、24、および52週後である。

【0095】表1および表2は、24未満のA-C反復を有するZ配列の1および2対立遺伝子を有する被験者のNCVに対する、アルドースレダクターゼ阻害剤、ゾボルレスタットの投与の影響を例示する。結果は、二重盲検試験に基づき、この研究において、有痛性の対称的な多発性ニューロパシーを患う被験者を、12週まで、プラセボまたはゾボルレスタット(1000mg/日)で処置した。表1および表2由来のNCV結果は、一般的な実験法の実施例2に記載するプロトコルにしたがって得た。

【0096】複合NEパラメーターは、O' Brien, P. C., Biometrics, 40, 1079-1087 (1984)に記載される技術にしたがって、計算する。解釈を容易にするため、O' Br

ienの標準的複合NEパラメーターを、表1および2用にわずかに修飾する。標準的O' Brien法は、0から1の値を生じるであろう。修飾O' Brienスコアでは、標準的O' Brien値を0.5減少して、-0.5から0.5の範囲の値を生じる。期待値は0である。0未満の値は、全患者集団に比較し、全体の複合NEが減少していることに対応し、一方、0より大きい値は、相対的増加に対応する。

【0097】表1および2に用いられるような用語「1短」および「2短」は、(A-C)₀反復Z配列に関して、nが24未満の値を有する、各被験者で見出される対立遺伝子の数を指す。「1短」は、nが24未満である対立遺伝子を1つしか持たない被験者を指す。「2短」は、nが24未満である対立遺伝子を2つ有する被験者を指す。

【0098】プラセボ群および治療群間の表2における比較は、一元配置分散分析(ANOVA)を用いて行った。

【0099】

【表1】

表1 プラセボ群											
神経	区	ベースライン			12週の変化						P値(両側) 内 間 (対0) (1対2)
		N	平均	中央値	平均	中央値	95% CI	SE			
腓骨運動	合計	24	40.81	39.47	-0.94	-0.80	-2.38	0.61	0.70	0.19	
	1短	9	39.24	38.81	1.00	0.10	-2.02	4.03	1.31	0.47	
	2短	19	41.18	39.47	-1.86	-0.72	-3.47	0.24	0.77	0.03	0.06
複合NEパラメーター (修飾)	合計	30			-0.05	-0.05	-0.11	0.00	0.03	0.04	
	1短	10			-0.02	-0.03	-0.15	0.10	0.05	0.66	
	2短	20			-0.07	-0.05	-0.13	0.01	0.03	0.02	0.42

【0100】

【表2】

表2 プラセボ対照熱反復群 (250および500mgゾボルレスタット用量との比較を含む)								
			12週の変化				P値 (両側)	
神経	群	N	平均 処置効果	95% CI		SE	プラセボ 対 処置	1 組 対 2 組
筋骨 運動	合同	55	1.63	0.04	2.67	0.62	0.01	0.02
	1 組	25	0.22	-2.26	2.70	1.20	0.86	
	2 組	67	2.35	0.97	3.72	0.69	<0.001	
複合ME パラメー ター (修飾)	合同	95	0.07	0.01	0.13	0.03	0.02	0.72
	1 組	25	0.04	-0.10	0.17	0.06	0.58	
	2 組	67	0.09	0.02	0.15	0.03	0.01	

【0101】

【実施例】一般的実験法、

実施例1

アルドースレダクターゼA-C反復配列多型の遺伝子型決定法

QIAamp (登録商標) 96 DNA血液キット (QIAGEN、カリフォルニア州バレンシア) を用いて、全血からゲノムDNAを単離する。1×PCR緩衝液1 (Applied Biosystems、カリフォルニア州フォスターシティ)、0.2mM MgCl₂、各0.2μMのアプライマー、および2.5単位のAmpliTaQ Gold (Applied Biosystems) を含む、各50μlのPCR反応中で、およそ100ngのゲノムDNAを用いる。用いるPCRプライマー配列は、センスプライマーの5'-GAA TCTTAACATGCTCTGAACC-3' (5'端は、蛍光色素6-FAMで標識されている)、およびアンチセンスプライマーの5'-GCCCAGCCCTATACCTAGT-3'である (Shahら、1998に記載される)。DNA Engine Tetrad熱反復装置 (MJ Research、マサチューセッツ州ウォルサム) のためのPCR周期パラメーターは、95℃9分間の最初の変性、その後、35周期の95℃30秒間の変性/61℃30秒間のアニーリング/72℃30秒間の伸長、および72℃3分間の最後の伸長である。試料は、2μlのTAMRA-500TM内部レーン標準 (Applied Biosystems)、1μlの1:4希釈PCR産物、および5μlの5:1脱イオン化ホルムアミド:ブルーデキストラン装填色素と合わせることによって、ゲル装填のため、準備する。この混合物の体積1μlを、5%尿素-ポリアクリルアミドゲル上に装填し、そしてABI 377 DNA配列決定装置 (Applied Biosystems) を用いて電気泳動する。TAMRA-500内部標準に基づいて、各レーンに関して、検量線を生成し、そしてGENESCAN (登録商標) ソフトウェア (A

plied Biosystems) を用いて、未知のPCR産物長を計算する。その後、PCR産物長を、以下に示すように、適用可能な対立遺伝子に翻訳する。遺伝子型は、「対立遺伝子1/対立遺伝子2」 (例えば Z/Z-2) と書く。

【0102】

PCR産物長	対立遺伝子
142	Z+4
140	Z+2
138	Z
136	Z-2
134	Z-4
132	Z-6

実施例2、

神経電気生理の評価、

本実施例で用いられる用語の定義: 振幅は、複合活動電位またはM波の大きさ (高さ) の測定値であり、発射したニューロンまたは運動単位の数、およびベースラインから反応のピークまで、ミリボルト (mv) またはマイクロボルト (μv) で測定された活性の同調性を反映する。

【0103】複合活動電位は、末梢神経を形成するニューロンからの活動電位の合計である。混合神経に関しては、これには、感覚および運動線維が含まれる。潜伏期は、ミリ秒で測定される。刺激の開始および神経または運動反応の開始間の間隔として定義する。すべての潜伏期測定値は、刺激の開始から、誘発された反応の最初の陰性転向 (deflection) (すなわち脱分極の開始) までで構成される。潜伏期測定値は、コンピューターカーソル (すなわち潜伏期または反応の振幅を記録するのに使用可能な、適用可能コンピュータープログラム内の可動スプライト) を用いて評価し、そして最も近い0.1msecに記録する。すべての振幅は、ベースライン (入手可能であれば刺激前) から陰性のピークまで測定する。振幅測定値は、コンピューターカーソルを用いて評価し、そして感覚反応では最も近い0.1μV

に、そして運動反応では0.1mVに記録する。すべての距離は、ミリメートルで測定し、そして最も近い1.0mmに記録する。

【0104】M波は、筋肉内の運動単位からの複合反応である。神経伝導速度(「NCV」)は、複合活動電位が神経内で伝達される最大速度と定義し、一般的に、最速および最大のニューロンの活性を反映し、mmでの距離を、潜伏期で割ることによって、秒あたりのメートルで計算する。運動NCVは、刺激陰極間の距離を、近位および遠位部位での刺激後のM波反応の開始までの潜伏期の相違で割ったものと定義する。近位感覚NCVは、刺激陰極間の距離を、近位および遠位部位での刺激後の最初の陰性構成要素の開始までの潜伏期の相違で割ったものと定義する。遠位感覚NCVは、遠位刺激陰極および活性記録電極(active recording electrode)間の距離を、遠位感覚反応の最初の陰性構成要素の絶対潜伏期で割ったものと定義する。

【0105】装置

1. 以下の特徴を持つ筋電図(EMG)装置:

- a. 2チャンネル差動増幅
- b. 平均化能
- c. 時間および振幅測定値に関する内部カーソル
- d. 電気的パルス生成のための刺激単離装置

2. 0.1℃まで正確な表面プローブを持つ、デジタル温度計

3. 15分で、肢温度を5.0℃上昇させることが可能な装置。これは、乾燥したまたは湿った熱毛布、水槽、または放射熱ランプいずれかを用いて、達成可能である。

【0106】運動神経測定

以下の運動神経測定は、順行性に一インパルスが通常、伝達される方向→すなわち感覚神経は体に向かい、運動は体から出て行く方向の伝導を用いて行う。

【0107】1. 正中運動

- a. 前腕部分のNCV
- b. M波振幅(短母指外転筋)

2. 腓骨運動

- a. 遠位部分のNCV(膝から足根関節)
- b. M波振幅(足の短指伸筋)
- c. F波反応の絶対潜伏期

感覚神経測定

以下の感覚神経測定は、逆行性に一インパルスが通常、伝達されるのと逆の方向の伝導を用いて行う:

3. 正中感覚

- a. 前腕部分のNCV
- b. 遠位部分のNCV(手首から指間裂)
- c. 遠位刺激に対する複合感覚反応の振幅(人差し指での最初の脱分極)

4. 尺骨感覚

- a. 手首から指間裂のNCV

- b. 複合感覚反応の振幅(第五指での最初の脱分極)

5. 遠位尺骨感覚(手首から指)のNCVを遠位正中感覚(手首から指)のNCVで割った比

6. 腓腹神経

- a. ふくらはぎ中心から足根関節部分のNCV
- b. 複合感覚反応の振幅(外果の下面での最初の脱分極)

方法

1. すべての電気生理学的方法是、片側で行い、そして上肢および下肢どちらに関しても、同じ側で行う。局所病変によって禁忌(例えば傷害、絞扼(entrapment)、または手術の病歴)を示さない限り、利き肢でない肢を用いる。

【0108】2. 電極。すべての刺激および記録電極は、皮膚表面に適用する。指を取り囲む環状電極は、正中感覚神経に好ましい。

a. 皮膚は、適切な溶媒、例えばアルコール、アセトンで清浄にする。

【0109】b. 皮膚は、電極ペーストで軽くすりむく。

c. 伝導媒体、例えば電極ゼリーを、電極および皮膚の間に適用する。

3. 皮膚温度調節。皮膚温度は、試験中、プラスまたはマイナス2℃で、上肢は33℃に、そして下肢は32℃に維持する。皮膚温度は、各肢に関して、刺激および記録電極間の中ほどの部位で、試験の開始前および終了時に測定する。温度を監視し、そして試験中、フィードバック調節赤外放射ヒーター、水槽を用いるか、または温度調節毛布にくるみ、調整する。

【0110】4. 平均化。すべての感覚測定値は、内部カーソル(すなわち使用者が、各点での正確な時間および振幅を、生成された波形と共に決定するのを可能にする機能を有する)を用いたコンピューター平均化シグナルから得る。この平均化技術は、シグナル対ノイズ比を増進し、そして反応開始の正確な測定を容易にする; 3から20の刺激を平均する。M波反応を測定する際、単一の再現可能な掃引(sweep)で十分である可能性がある; が、3から5回の刺激の平均化は、開始分解能を有意に増進する可能性がある。

【0111】5. 刺激。すべての試験は、専門的刺激単離装置を用いて、地面から注意深く単離した被験者で行う。刺激強度は、特定の神経および刺激部位の関数として、異なる; 強度は、以下の指針にしたがって調整する。刺激期間は、0.05および0.5msecの間である。刺激率は、およそ1/秒である。

【0112】6. 特定の神経:

a. 正中運動

1) 活性記録電極は、短母指外転筋の終板領域上に置く。

【0113】2) 人差し指上の参照電極は、活性リード

(active lead) に対し少なくとも3.0cm遠位に置く。

3) アースは、手の甲に置く。

【0114】4) 手首で刺激する際、刺激陰極は、遠位の手首のしわに対し2.0cm近位の正中神経上に置く。最適な結果のためには、電極は、長掌筋(P. longus)および橈側手根屈筋腱(F. carpi radialis tendon)の間に配置する。陽極および陰極の間には、最低2.0cmの分離があるべきであり、そして陽極は、陰極に対し近位であるべきである。

【0115】5) ひじで刺激する際、刺激陰極は、ひじのしわに対しすぐ遠位の正中神経上に配置する。

6) 刺激強度は、過最大M波反応を誘発するよう調整する(期間と共に)。

【0116】b. 腓骨運動

1) 活性記録電極は、足の短指伸筋の終板領域上に置く。

2) 参照電極は、同側の足、第五指の付け根の外側表面に置く。

【0117】3) アースは、足根関節のレベルで、中線上に置く。

4) 足根関節で刺激する際、陰極は、腓骨神経上に、活性記録電極に対し8.0cm近位に配置する。

【0118】5) 膝で刺激する際、陰極は、腓骨最先端に対しわずかに遠位および外側で、腓骨神経にかぶせて配置する。

6) 刺激強度は、過最大M波反応を引き出すよう調整する(期間と共に)。

【0119】c. 正中感覚

1) 活性環状電極は、指間裂に対し1.0cm遠位で、人差し指上に配置する。

【0120】2) 参照電極は、遠位指節間関節に対し1.0cm遠位で、同じ人差し指上に配置する。

3) アースは、活性電極および刺激点の間に配置する。

【0121】4) 手首で刺激する際、刺激陰極は、遠位の手首のしわに対し2.0cm近位で、正中神経上に配置する。最適な結果のため、電極は、長掌筋および橈側手根屈筋腱の間に配置する。陽極および陰極の間には、最低2.0cmの分離があるべきであり、そして陽極は、陰極に対し近位であるべきである。

【0122】5) ひじで刺激する際、刺激陰極は、ひじのしわに対しすぐ遠位で、正中神経上に配置する。

6) 刺激強度は、過最大感覚陰性を引き出すよう調整する(期間と共に)。

【0123】d. 尺骨感覚

1) 活性環状電極は、指間裂に対し1.0cm遠位で、

第五指上に配置する。

【0124】2) 参照電極は、遠位指節間関節に対し1.0cm遠位で、同じ指上に配置する。

3) アースは、活性電極および刺激点の間に置く。

【0125】4) 刺激陰極は、活性記録部位に対しおよそ14cm近位で、尺側手根屈筋腱(flexor carpi ulnaris tendon)上に置く。

5) 刺激強度は、感覚陰性に関して過最大である。

【0126】e. 腓腹感覚

1) 活性電極は、外果の低部先端のレベルで、腓腹神経上に置く。

2) 参照電極は、活性電極に対し少なくとも3.0cm遠位で、同じ足の外側表面上に置く。

【0127】3) アースは、刺激および記録電極の間のふくらはぎ下部に配置する。

4) 刺激陰極は、背面ふくらはぎ中央部に沿って、活性電極に対しおよそ14cm近位に配置する。

【0128】5) 刺激強度は、感覚陰性に関して過最大である。

さらなる技術的考慮。

1. すべての感覚および運動反応の振幅は、過最大でなければならない。刺激強度の増加が、誘発された反応の振幅をさらに増加させないことを決定する必要がある。

【0129】2. 適切な電位および時間ウィンドウを用いて、波形を測定しなければならない。シグナルが小さい場合、波形が、観察ウィンドウのおよそ50%を占めるように、増大設定を増加させなければならない。M波反応の開始は、M波のピークを「摘み取る」高い増大設定を用いて、測定しなければならない。

【0130】3. 近位部位の刺激に関連するM波は、遠位刺激によって誘発される振幅および波形にマッチしなければならない(20%最大振幅以内)。

4. 記録および刺激電極のインピーダンス、並びにアースの位置および種類は、真のベースライン測定値が決定可能であるように、刺激人為産物を減少させるように設定しなければならない。刺激人為産物は、感覚電位のありうる干渉源である、増幅器飽和のため、時間ゼロから始まり、そして数ミリ秒間続く、刺激電流によって、直接生成される電氣的シグナルである。

【0131】5. 腓腹神経記録用の刺激陰極および活性記録電極間の理想的距離は、14.0cmである。

6. 2部位で記録される活性の相違のみの増幅を伴う差動増幅を用いて、ノイズを最小にし、そしてシグナルを増進することが可能である。活性電極は、標的とされる部位(筋腹、神経の中心)にかぶさるように置き、一方、第二の参照電極は、近傍の不活性部位にかぶさるように置く。

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁷	識別記号	F I	(参考)
C 1 2 N	15/09	G 0 1 N	33/15 Z
G 0 1 N	33/15		33/50 Z
	33/50	C 1 2 N	15/00 A
(72)発明者	ソロモン・サミュエル・クリオゼ アメリカ合衆国コネチカット州06340, グ ロトン, イースタン・ポイント・ロード, ファイザー・グローバル・リサーチ・アン ド・ディベロアメント	(72)発明者	ピーター・ジョセフ・オーツ アメリカ合衆国コネチカット州06340, グ ロトン, イースタン・ポイント・ロード, ファイザー・グローバル・リサーチ・アン ド・ディベロアメント
(72)発明者	バトリス・マリー・ミロス アメリカ合衆国コネチカット州06340, グ ロトン, イースタン・ポイント・ロード, ファイザー・グローバル・リサーチ・アン ド・ディベロアメント	Fターム(参考)	2G045 AA35 BB50 CB01 CB09 DA13 FB05 GC18 4B024 AA01 AA11 CA02 HA11 4B063 QA01 QA13 QA19 QQ43 QR32 QR62 QS25 4C084 AA17 MA52 MA55 NA14 NA15 ZC351 ZC781 4C086 AA01 AA02 BC41 BC42 MA04 MA52 MA55 NA14 NA15 ZC35 ZC78